

# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 30 OCT. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr

EST AVAIL ARIE COPY



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

1<sup>er</sup> dépôt

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

**cerfa**  
N° 11354\*03

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/3



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 210502

<b>REMISE DES PIÈCES</b> DATE <b>20 DEC 2002</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI <b>0216412</b> DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>20 DEC. 2002</b>		<b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b>  <b>CABINET LAVOIX</b> <b>2, Place d'Estienne d'Orves</b> <b>75441 PARIS CEDEX 09</b>	
<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif) <b>BFF 02/0533</b>			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b>		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date _____	
ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ Date _____	
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date _____	
<b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b> <b>Procédé de préparation et formes cristallines des énantiomères optiques du modafinil.</b>			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)</b>		<input checked="" type="checkbox"/> <b>Personne morale</b> <input type="checkbox"/> <b>Personne physique</b>	
Nom ou dénomination sociale		LABORATOIRE L. LAFON	
Prénoms			
Forme juridique		Société Anonyme	
N° SIREN		552061962	
Code APE-NAF			
Domicile ou siège		19, Avenue du Professeur Cadiot	
Rue			
Code postal et ville		94700 MAISONS ALFORT	
Pays		FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		N° de télécopie (facultatif)	
Adresse électronique (facultatif)			
<input checked="" type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**

Page suite N° 2. / 3.

**BR/SUITE**

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

20 DEC 2002

LIEU

75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT

0216412

NATIONAL ATTRIBUE PAR L'INPI

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 829 W / 010702

<b>Vos références pour ce dossier</b> <i>(facultatif)</i>		BFF 02/0533
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____
<b>5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)</b>		<input checked="" type="checkbox"/> <b>Personne morale</b> <input type="checkbox"/> <b>Personne physique</b>
Nom ou dénomination sociale	ORGANISATION DE SYNTHÈSE MONDIALE ORSYMONDE	
Prénoms		
Forme juridique	Société par actions simplifiée	
N° SIREN	582079711	
Code APE-NAF		
Domicile ou siège	Rue	5 rue Charles Martigny
	Code postal et ville	94700 MAISONS ALFORT
	Pays	FRANCE
Nationalité	Française	
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		
<b>6 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)</b>		<input type="checkbox"/> <b>Personne morale</b> <input type="checkbox"/> <b>Personne physique</b>
Nom ou dénomination sociale		
Prénoms		
Forme juridique		
N° SIREN		
Code APE-NAF		
Domicile ou siège	Rue	
	Code postal et ville	
	Pays	
Nationalité		
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		
<b>7 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b>		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>  MME BLANCANEUX

C. JACOBSON  
n° 92.1119

Réservé à l'INPI

EMISE DES PIÈCES  
ATE



IEU

1<sup>er</sup> D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 210502

20 DEC 2002  
75 INPI PARIS  
0216412

<b>6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)</b>			
Nom			
Prénom			
Cabinet ou Société		CABINET LAVOIX	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Rue		2 Place d'Estienne d'Orves	
Adresse			
Code postal et ville		75411 PARIS CEDEX 09	
Pays		FRANCE	
N° de téléphone (facultatif)		01 53 20 14 20	
N° de télécopie (facultatif)		01 48 74 54 56	
Adresse électronique (facultatif)		brevets@cabinet-lavoix.com	
<b>7 INVENTEUR (S)</b>		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques	
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence): AG	
<b>10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS</b>		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe			
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
<b>11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b>		C. JACOBSON n° 92.1119 	
		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b> 	

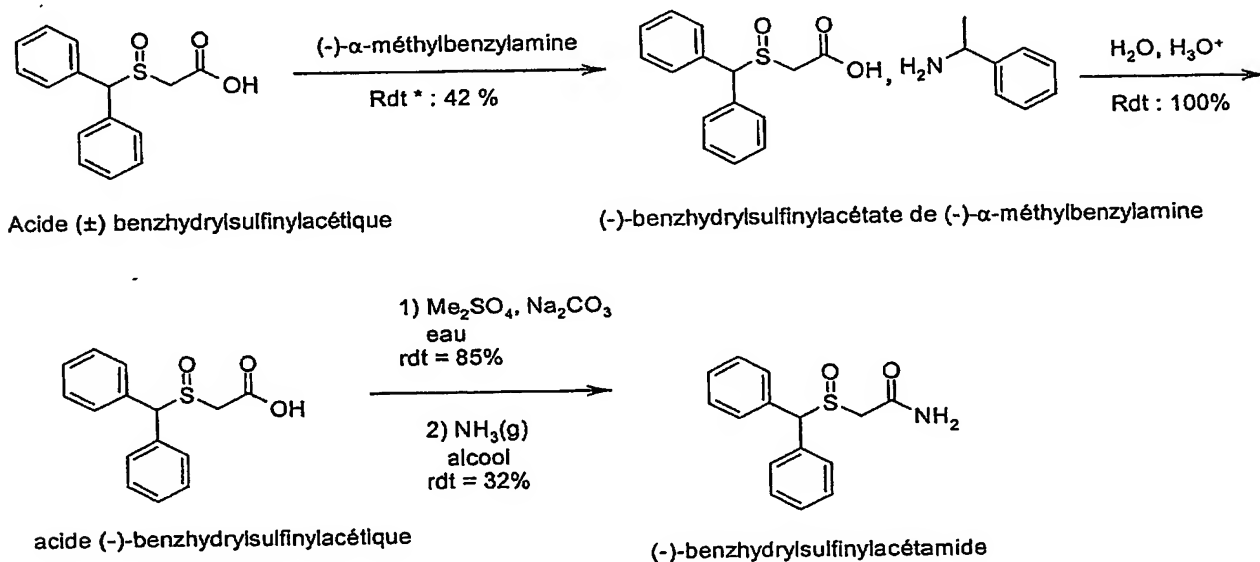


L'invention concerne un procédé d'obtention de formes cristallines des énantiomères du modafinil, ainsi que les formes cristallines susceptibles d'être obtenues selon ce procédé.

L'invention vise également un nouveau procédé de préparation des  
5 énantiomères optiques du modafinil à partir de l'acide ( $\pm$ ) modafinique.

Le brevet US 4,177,290 décrit le modafinil sous forme racémique, encore dénommé ( $\pm$ ) 2-(benzhydrylsulfinyl)acétamide ou ( $\pm$ ) 2-[(di-phénylméthyl)sulfinyl]acétamide, à titre de composé ayant des propriétés stimulantes du système nerveux central.

10 Le brevet US 4,927,855 décrit les deux énantiomères optiques du modafinil. Il décrit plus particulièrement l'énantiomère lévogyre et son utilisation en tant qu'agent antidépresseur ou stimulant dans le traitement de l'hypersomnie et des troubles liés à la maladie d'Alzheimer. Le procédé de préparation des deux énantiomères optiques du modafinil à partir de l'acide ( $\pm$ ) modafinique ou acide  
15 ( $\pm$ )-benzhydrylsulfinylacétique décrit dans ce document est représenté dans le schéma de synthèse suivant :



\*par rapport à l'acide (-)-benzhydrylsulfinylacétique

Ce procédé consiste à réaliser, dans une première étape, un dédoublement des énantiomères optiques de l'acide ( $\pm$ ) modafinique via la formation de diastéréoisomères avec l'agent optiquement actif  $\alpha$ -méthylbenzylamine.

Le (-)-benzhydrylsulfinylacétate de (-)- $\alpha$ -méthylbenzylamine est ensuite  
5 converti par hydrolyse acide en acide (-)-benzhydrylsulfinylacétique. Celui-ci est estérifié en présence de diméthyl sulfate puis amidifié en présence d'ammoniac (gaz). L'énantiomère (-) ou l (lévogyre) du modafinil est obtenu par ce procédé avec un rendement global de 5,7% par rapport à l'acide ( $\pm$ ) modafinique, calculé sur la base des rendements correspondant à chaque étape.

10 Dans ce qui suit, l'énantiomère lévogyre du modafinil sera indifféremment désigné énantiomère l ou (-), l'énantiomère dextrogyre étant pour sa part désigné énantiomère d ou (+).

Il a maintenant été découvert un procédé permettant d'obtenir différentes  
15 formes cristallines des énantiomères optiques du modafinil. De façon plus spécifique, les inventeurs ont montré que la forme cristalline obtenue dépendait principalement de la nature du solvant de recristallisation mis en œuvre.

Le terme "forme cristalline" désigne indifféremment, au sens de la présente description, une forme polymorphique ou un solvate.

20 Par "forme polymorphique", on entend une structure organisée n'impliquant que des molécules de soluté, possédant une empreinte cristalline caractéristique.

Le terme "solvate" désigne une structure organisée possédant une empreinte cristalline caractéristique impliquant à la fois des molécules de soluté et des molécules de solvant. Les solvates impliquant une molécule de soluté pour  
25 une molécule de solvant sont appelés solvates vrais.

Par ailleurs, les inventeurs ont montré que le l-modafinil et le d-modafinil préparés selon les conditions décrites dans le brevet US 4,177,290 sont obtenus sous forme d'une même forme polymorphique désignée forme l, laquelle  
30 correspond à la forme polymorphique thermodynamiquement la plus stable, dans les conditions normales de température et de pression.

La forme l présente le spectre de diffraction X ci-dessous dans lequel d représente la distance réticulaire et le rapport ( $I/I_0$ ) l'intensité relative.

CRL 40982 FORME I		
2 Theta (degrés)	d (Å)	I/I <sub>0</sub> (%)
9.8	13.40	32
14.8	8.89	23
15.4	8.54	87
20.8	6.34	24
26.4	5.01	14
28.3	4.68	19
28.7	4.62	16
29.9	4.44	45
31.1	4.27	100
31.6	4.20	23
32	4.15	14
33.1	4.02	78
33.4	3.98	84
34.1	3.90	16
35.1	3.80	15
39	3.43	22

Diffractomètre: Miniflex Rigaku (Elexience)

Les formes cristallines d'un composé donné présentent généralement des propriétés physiques, pharmaceutiques, physiologiques et biologiques très distinctes les unes des autres.

En ce sens, les formes cristallines du modafinil optiquement actif, en particulier les formes polymorphiques, sont intéressantes en ce qu'elles présentent des caractéristiques avantageuses et différentes par rapport à la forme I.

Il a maintenant été découvert, selon un autre aspect, un nouveau procédé de préparation des énantiomères optiques du modafinil à partir de l'acide (±)-modafinique, ledit procédé permettant d'isoler chaque énantiomère avec des rendements et une pureté optique nettement supérieurs à ceux décrits dans le brevet US 4,927,855.

De façon particulièrement avantageuse, il a maintenant été mis au point un procédé de dédoublement des deux énantiomères optiques de l'acide ( $\pm$ )-modafinique par cristallisation préférentielle, avantageusement applicable à l'échelle préparative.

5 Ce procédé de dédoublement de l'acide ( $\pm$ )-modafinique présente de nombreux avantages :

- il évite l'utilisation d'un agent chiral intermédiaire onéreux dont la  
préparation ultérieure implique des pertes rarement inférieures à 10%  
(De Min., M., Levy, G. et Micheau J.-C., 1988 ; J. Chem. Phys. 85, 603-  
10 19) ;
- les deux énantiomères sont obtenus directement, contrairement à la  
méthode mettant en œuvre le dédoublement classique par formation de  
sels diastéréoisomères ;
- le rendement est théoriquement quantitatif par suite des recyclages  
15 successifs des eaux-mères ;
- la purification des cristaux d'énantiomères bruts est aisée.

L'invention vise donc à fournir un procédé de préparation des formes cristallines des énantiomères du modafinil.

L'invention a également pour but de proposer un nouveau procédé de  
20 préparation des énantiomères optiques du modafinil, et notamment de l'énantiomère lévogyre du modafinil.

#### • PROCÉDÉ DE PRÉPARATION DES POLYMORPHES DU L-MODAFINIL

25 Ces buts et d'autres sont atteints par la présente invention qui vise plus précisément, selon un premier aspect, un procédé de préparation de formes cristallines des énantiomères optiques du modafinil, comprenant les étapes suivantes :

- 30 i) dissoudre l'un des énantiomères optiques du modafinil dans un solvant autre que l'éthanol ;
- ii) cristalliser ledit énantiomère du modafinil ; et

- iii) récupérer la forme cristalline dudit énantiomère du modafinil ainsi obtenue.

Au sens de la présente invention, le solvant mis en œuvre à l'étape i) du procédé, encore dénommé "solvant de recristallisation" est un solvant capable d'assurer la cristallisation dudit énantiomère optique du modafinil, de préférence à la pression atmosphérique. Il s'agit, en d'autres termes, de tout solvant A capable de former, à pression donnée, avec au moins l'un des énantiomères

- dans un premier domaine de température et de concentration, un système monophasé comprenant au moins l'un des énantiomères en solution diluée dans le solvant A ;

- dans un deuxième domaine de température et de concentration distinct du précédent, un deuxième système biphasé comprenant des cristaux dudit énantiomère en présence de solution saturée,

les deux domaines étant séparés l'un de l'autre par la courbe de solubilité dudit énantiomère  $T (^{\circ}\text{C}) = f(\text{concentration en énantiomère})$  à la pression considérée.

En général, la cristallisation de l'étape ii) consiste à passer du système monophasé au système biphasé en faisant varier la température et la concentration.

A titre illustratif et non limitatif de solvants pouvant convenir au procédé de recristallisation selon l'invention, on peut notamment citer les solvants alcooliques, les solvants esters d'acide carboxylique, les solvants éthers, les solvants chlorés, les solvants aromatiques, les solvants cétoniques aliphatiques inférieurs.

Parmi les solvants alcooliques, on peut citer notamment les alcools d'alkyles inférieurs tels que le méthanol, l'éthanol, le propanol, l'isopropanol, le butanol, l'isobutanol, le méthanol, le propanol et l'isopropanol étant particulièrement préférés.

Parmi les solvants de type esters d'acide carboxylique, on peut citer notamment l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle, l'acétate d'éthyle étant particulièrement préféré.

Sont utiles à titre de solvants éthers de recristallisation, le diéthyléther, le tétrahydrofurane (THF), le dioxanne, le tétrahydrofurane étant particulièrement préféré.

Parmi les solvants chlorés, on peut citer notamment le chloroforme.

Comme exemples de solvants aromatiques, on peut citer l'ortho, le méta, le paraxylène ou un mélange d'ortho, de méta et paraxylène, l'ortho, le méta et le paraxylène étant particulièrement préférés.

5        Sont utiles à titre de solvants cétoniques les solvants tels que l'acétone, la méthyléthylcétone, la méthylisobutylcétone.

Selon un mode de réalisation préférentiel du procédé selon l'invention, les solvants de cristallisation sont choisis parmi l'acétone, le méthanol, le dioxanne 1-4, l'acétate d'éthyle, les mélanges d'ortho, méta, paraxylène, l'isopropanol, le  
10 n-propanol, le diméthylcarbonate, le tétrahydrofuranne, le chloroforme et la méthyléthylcétone, l'eau et les mélanges alcool/H<sub>2</sub>O.

Ainsi, les formes cristallines des énantiomères optiques du modafinil peuvent être obtenues par recristallisation des énantiomères dans certains solvants, dont la nature et éventuellement les conditions de cristallisation  
15 déterminent principalement le type de forme cristalline obtenue.

Le solvant de recristallisation, par son interaction avec les groupements fonctionnels et les substituants électro-attracteurs ou électro-donneurs, peut en effet favoriser certains arrangements moléculaires qui donneront naissance à une forme cristalline déterminée dans des conditions de cristallisation données.

20        Généralement, on chauffe le solvant de recristallisation mis en œuvre à l'étape i), notamment au reflux, jusqu'à obtenir la dissolution complète de l'énantiomère optique du modafinil dans le solvant. Si la concentration de l'énantiomère optique du modafinil à l'étape i) ne constitue pas un facteur critique de la cristallisation, on préfère cependant opérer en présence d'une  
25 concentration en énantiomère optique du modafinil proche de la concentration de saturation dans le solvant de recristallisation considéré.

Selon un mode de réalisation, l'énantiomère optique du modafinil est dissout en chauffant le solvant à reflux et une quantité supplémentaire dudit énantiomère optique est ensuite ajoutée par fractions de manière à atteindre la saturation. Du  
30 solvant supplémentaire peut être rajouté pour assurer une dissolution complète.

Selon un autre mode de réalisation, l'énantiomère optique du modafinil est mis en suspension dans le solvant chauffé au reflux, et une quantité supplémentaire de solvant est ensuite ajoutée par fractions de manière à obtenir une solution homogène et atteindre ainsi la saturation.

Le processus de cristallisation de l'énantiomère optique du modafinil à l'étape ii) peut être accéléré selon des techniques connues de l'homme du métier, à savoir le refroidissement de la solution, l'évaporation d'une partie du solvant, l'addition d'un anti-solvant ou l'ensemencement de la solution avec des cristaux de modafinil optiquement actif de même forme cristalline que celle attendue. Le plus souvent, le mélange est maintenu sous agitation tout au long du processus de cristallisation, de manière à obtenir une suspension homogène et un renouvellement rapide de la liqueur-mère autour de chaque cristallite.

Le processus de cristallisation du procédé selon l'invention peut être réalisé dans des conditions thermodynamiques ou cinétiques.

Au sens de la présente description, on entend par "cristallisation dans des conditions thermodynamiques" une cristallisation réalisée dans des conditions où l'équilibre entre la solution homogène, d'une part, et la solution saturée en présence de cristaux de l- ou d-modafinil, d'autre part, est maintenu.

A titre d'exemple, une cristallisation thermodynamique peut être réalisée en refroidissant lentement la solution obtenue à l'étape i), typiquement en laissant refroidir la solution à température ambiante ou en appliquant une vitesse ou une rampe de refroidissement inférieure de préférence à  $-0,5^{\circ}\text{C}/\text{mn}$ .

On entend par "cristallisation réalisée dans des conditions cinétiques", au sens de la présente description, une cristallisation dans laquelle l'équilibre entre la solution homogène, d'une part, et la solution saturée en présence de cristaux de d ou l-modafinil, d'autre part, est déplacé brutalement vers ce dernier domaine biphasé, i. e. vers la formation de cristaux.

A titre illustratif, une cristallisation dite cinétique peut être réalisée notamment par refroidissement rapide ou bien par précipitation par ajout d'un antisolvant de la solution obtenue à l'étape i).

A titre illustratif et non limitatif, ces deux types de cristallisation thermodynamique ou cinétique sont réalisés dans la présente description par refroidissement lent ou rapide.

Bien entendu, tout autre technique de cristallisation telle que l'évaporation du solvant ou la précipitation, permettant de se placer dans des conditions cinétiques et/ou thermodynamiques, entre également dans le cadre du procédé selon l'invention.

Ainsi, selon un mode de réalisation particulier, la cristallisation à l'étape ii) peut être réalisée par précipitation, éventuellement en présence de germes de cristaux de la forme cristalline désirée.

Les inventeurs ont en outre montré que certains solvants peuvent conduire  
5 à des formes cristallines, plus spécifiquement à des formes polymorphiques, distinctes selon que la cristallisation est réalisée dans des conditions cinétiques ou thermodynamiques.

Selon un mode de réalisation privilégié, la cristallisation consiste en un refroidissement de la solution obtenue à l'étape i).

10 Le cas échéant, selon un premier mode, le refroidissement est rapide et correspond généralement à un trempage de la solution obtenue à l'étape i) dans un bain de température inférieure ou égale à 0°C tel qu'un bain d'eau glacé pendant un temps suffisant pour permettre une cristallisation complète de la solution, ou bien encore à un refroidissement avec une rampe de refroidissement  
15 comprise par exemple entre - 1°C et 5°C/mn.

Selon un deuxième mode de réalisation, le refroidissement est lent. Dans ce cadre, on laisse généralement la solution refroidir depuis la température de reflux du solvant jusqu'à température ambiante ou bien on refroidit la solution avec une rampe de refroidissement comprise de préférence entre - 0,1°C/mn et - 0,8°C/mn,  
20 et plus préférentiellement proche de - 0,5°C/mn, jusqu'à généralement une température de 15° à 20°C.

Parmi les combinaisons de solvants / antisolvants préférées selon l'invention, on peut citer notamment les combinaisons eau / acétone, acétonitrile / eau, éthanol / eau, méthanol / eau.

25 Enfin, les formes cristallines des énantiomères optiques du modafinil peuvent être isolées selon des méthodes classiques telles que la filtration et la centrifugation.

A titre illustratif, le procédé de préparation selon l'invention met en oeuvre l'énantiomère lévogyre du modafinil.

30 Selon un mode de réalisation particulier, la forme cristalline obtenue selon ce procédé est une forme polymorphique.



### Forme I

Dans ce cadre, le procédé mettant en œuvre un solvant choisi parmi l'acétone, l'éthanol, le dioxane 1-4, l'acétate d'éthyle et les mélanges d'ortho, méta, paraxylène, et une étape de cristallisation par refroidissement lent conduit  
5 à l'obtention de la forme I ou CRL40982 forme I.

Le procédé mettant en œuvre un solvant choisi parmi le méthanol, l'eau ou les mélanges alcool/eau, en particulier méthanol/eau et éthanol/eau, ainsi qu'une étape de cristallisation par refroidissement rapide conduit à l'obtention de la forme I ou CRL 40982 Forme I.

10 Selon une autre variante également préférée de l'invention, le procédé mettant en œuvre le méthanol et une étape de cristallisation par précipitation par ajout d'eau froide comme antisolvant du méthanol conduit à la forme I.

### Forme II

15 Selon un autre mode de réalisation de l'invention, le procédé mettant en œuvre un solvant à l'étape i) choisi parmi l'isopropanol, l'acétate d'éthyle, le n-propanol, ou de l'éthanol dénaturé au toluène, et une étape de cristallisation par refroidissement rapide conduit à une forme polymorphique désignée Forme II ou CRL 40982 forme II.

20 Selon une variante du procédé, la forme II peut être également obtenue par refroidissement lent dans l'isopropanol.

Il peut être ainsi remarqué que l'obtention de la forme II dans l'isopropanol ne dépend pas des conditions de cristallisation (thermodynamiques ou cinétiques).

25

### Forme III

Selon une autre variante du procédé de l'invention, le solvant mis en œuvre à l'étape i) est l'acétone, et l'étape de cristallisation ii) consiste en un refroidissement rapide, ceci conduisant apparemment à l'obtention d'une forme  
30 polymorphique désignée forme III ou CRL 40982 forme III.

### Forme IV

En variante du procédé selon l'invention, le solvant mis en œuvre à l'étape i) est choisi parmi le tétrahydrofurane, le chloroforme et la méthyléthylcétone, et

l'étape de cristallisation ii) consiste en un refroidissement lent de la solution, ce par quoi on obtient une forme polymorphique désignée forme IV ou CRL 40982 forme IV.

Le procédé de recristallisation des énantiomères optiques du modafinil peut, selon la nature du solvant mis en œuvre, conduire à l'obtention de solvates.

#### Solvate de diméthylcarbonate

Ainsi, selon un mode de réalisation particulier de l'invention, lorsque le solvant mis en œuvre à l'étape i) est le diméthylcarbonate et que la cristallisation consiste en un refroidissement lent, on obtient un solvate de (-)-modafinil de diméthylcarbonate.

#### • FORMES POLYMORPHIQUES DU (-)-MODAFINIL

L'invention a également pour objet la forme polymorphique de l'énantiomère lévogyre du modafinil désignée CRL 40982 forme II, caractérisée en ce qu'elle produit un spectre de diffraction X comprenant des raies d'intensité aux distances réticulaires : 11,33 ; 8,54 ; 7,57 ; 7,44 ; 4,56 ; 3,78 ; 3,71 Å, les raies d'intensité correspondant aux distances réticulaires de : 8,54 ; 7,57 ; 7,44 ; 4,56 ; 3,78 ; 3,71 Å étant particulièrement caractéristiques.

Plus précisément, le spectre de diffraction X suivant, dans lequel d représente la distance réticulaire et I/I<sub>0</sub> l'intensité relative :

CRL 40982 FORME II		
2 Theta (degrés)	d (Å)	I/I <sub>0</sub> (%)
11,6	11,33	54
15,4	8,54	58
17,4	7,57	41
17,7	7,44	34
23,3	5,67	19
24,8	5,33	26
27,4	4,83	19

28,9	4,59	36
29,1	4,56	97
29,8	4,45	23
32,8	4,05	29
34,3	3,88	23
35,3	3,78	100
35,9	3,71	40
40,1	3,34	21
47,7	2,83	20
53,7	2,53	32

Diffractomètre: Miniflex Rigaku (Elexience)

L'invention a également pour objet la forme polymorphique de l'énantiomère lévogyre du modafinil désignée CRL 40982 forme III, caractérisée par le spectre de diffraction X comprenant des raies d'intensité aux distances réticulaires d  
5 suivantes : 13,40 ; 12,28 ; 8,54 ; 7,32 ; 6,17 ; 5,01 ; 4,10 ; 3,97 ; 3,42 ; 3,20 Å, et les distances réticulaires : 12,28 ; 8,54 ; 5,01 ; 4,10 ; 3,97 ; 3,42 ; 3,20 Å correspondant aux raies d'intensité les plus caractéristiques.

Dans ce cadre, l'invention vise plus particulièrement la forme III du  
10 (-)-modafinil produisant le spectre de diffraction X suivant dans lequel d représente la distance réticulaire et I/I<sub>0</sub> l'intensité relative :

CRL 40982 FORME III		
2 Theta (degrés)	d (Å)	I/I <sub>0</sub> (%)
9,8	13,40	40
10,7	12,28	39
15,4	8,54	100
18,0	7,32	33
21,4	6,17	23
25,9	5,11	26
26,4	5,01	87
29,6	4,48	26
29,9	4,44	20

31,1	4,27	34
31,7	4,19	20
32,4	4,10	77
33,1	4,02	23
33,5	3,97	64
36,5	3,66	38
39,1	3,42	40
41,9	3,20	32
46,4	2,91	23
52,7	2,58	25

Diffractomètre: Miniflex Rigaku (Elexience)

L'invention vise également la forme polymorphique de l'énantiomère  
 5 lévogyre du modafinil désignée CRL 40982 forme IV, caractérisée en ce qu'elle  
 produit un spectre de diffraction X comprenant des raies d'intensité aux distances  
 réticulaires : 12,38; 8,58; 7,34; 6,16; 5,00; 4,48; 4,09; 3,66 Å, les raies les plus  
 caractéristiques correspondant aux distances réticulaires de 12,38; 8,58; 7,34;  
 5,00; 4,09 Å.

10 Plus précisément, la forme IV du (-)-modafinil se caractérise en ce qu'elle  
 produit le spectre de diffraction X suivant, dans lequel d représente la distance  
 réticulaire et I/I<sub>0</sub> l'intensité relative comprenant des raies d'intensité aux distances  
 réticulaires :

CRL 40982 FORME IV		
2 Theta (degrés)	d (Å)	I/I <sub>0</sub> (%)
6,37	13,88	26
7,14	12,38	69
8,60	10,27	23
10,30	8,58	100
12,04	7,34	49
14,37	6,16	24
15,65	5,66	11
17,30	5,12	29

17,72	5,00	60
19,12	4,64	15
19,81	4,48	25
20,82	4,26	10
21,24	4,18	12
21,70	4,09	51
23,28	3,82	9
24,30	3,66	30
25,18	3,53	9
26,02	3,42	21
27,13	3,28	9
27,90	3,20	15

Diffractomètre : Siemens AG.

L'invention a également pour objet le solvate de diméthylcarbonate du (-)-modafinil, caractérisé par le spectre de diffraction suivant dans lequel d  
5 représente la distance réticulaire et I/I<sub>0</sub> l'intensité relative :

SOLVATE DE DIMÉTHYLCARBONATE		
2 Theta (degrés)	d (Å)	I/I <sub>0</sub> (%)
7,17	12,31	38
9,12	9,69	29
9,72	9,09	16
10,35	8,54	35
12,17	7,27	100
14,25	6,21	16
16,26	5,45	10
17,36	5,10	13
17,72	5,00	21
18,35	4,83	9
19,16	4,63	9
19,88	4,46	14
21,04	4,22	12
21,49	4,13	25

21,73	4,09	24
23,49	3,78	22
24,55	3,62	35
25,24	3,53	8
26,05	3,42	9
26,88	3,32	7
27,48	3,24	13
27,81	3,21	10
28,79	3,10	8

Diffractionmètre : Siemens AG.

Selon un autre aspect, l'invention a également pour objet un procédé de conversion d'une première forme cristalline d'un des énantiomères du modafinil en une deuxième forme cristalline distincte de la première, ledit procédé comprenant les étapes consistant à :

- i) suspendre la forme cristalline dudit énantiomère du modafinil dans un solvant ;
- ii) récupérer la forme cristalline obtenue.

A titre de solvants pouvant convenir à ce procédé, on peut notamment citer l'acétonitrile.

De façon générale, la forme cristalline initiale est maintenue en suspension à une température inférieure à la température d'homogénéisation, pendant une durée suffisante pour permettre la conversion totale de la forme initiale. Cette durée peut varier notamment selon la nature du solvant, de la forme cristalline initiale, de la température du milieu. De façon classique, la forme cristalline est maintenue en suspension pendant au moins 24 heures à température ambiante, sous pression atmosphérique, le plus souvent pendant 72 heures environ.

A titre illustratif, ce procédé est mis en œuvre avec le (-)-modafinil.

Dans ce cadre, selon un mode de réalisation particulier de l'invention, le procédé met en œuvre la forme I dans l'acétonitrile à l'étape i), ce par quoi on obtient un solvate d'acétonitrile du (-)-modafinil.

A titre indicatif, la forme I est maintenue en suspension pendant plusieurs jours, de préférence pendant 3 jours à température ambiante, à pression atmosphérique.

L'invention a également pour objet le solvate d'acétonitrile du  
 5 (-)-modafinil susceptible d'être obtenu selon le procédé de recristallisation de l'invention. Il est caractérisé par le spectre de diffraction suivant dans lequel d représente la distance réticulaire et I/I<sub>0</sub> l'intensité relative :

SOLVATE D' ACETONITRILE		
2 Theta (degrés)	d (Å)	I/I <sub>0</sub> (%)
5,46	16,17	46
6,25	14,14	95
7,17	12,32	51
8,28	10,66	81
9,02	9,79	68
9,51	9,29	53
10,34	8,54	53
10,84	8,15	63
11,33	7,80	79
12,47	7,09	53
14,02	6,31	45
15,20	5,83	35
15,76	5,62	34
16,37	5,41	40
17,37	5,10	51
18,10	4,90	46
19,05	4,66	44
19,36	4,58	37
19,89	4,46	39
20,48	4,33	59
21,14	4,20	55
22,10	4,02	100

22,65	3,92	60
23,17	3,835	42
23,89	3,72	33
24,72	3,60	38
24,93	3,57	37
25,81	3,45	37
26,73	3,33	55
27,52	3,24	30
27,97	3,19	30
28,89	3,09	31
29,44	3,03	27

Diffractionnètre : Siemens AG.

5 • COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES COMPRENANT LES FORMES  
POLYMORPHIQUES II, III et IV DU (-)-MODAFINIL

10 L'invention vise également les compositions pharmaceutiques comprenant les formes polymorphiques CRL 40982 forme II, CRL 40982 forme III, ou CRL 40982 forme IV du (-)-modafinil éventuellement en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

15 Ces compositions peuvent être administrées par voie orale, par voie muqueuse (par exemple, oculaire, intranasale, pulmonaire, gastrique, intestinale, rectale, vaginale, ou bien via l'appareil urinaire) ou par voie parentérale (par exemple, sous-cutanée, intradermique, intramusculaire, intraveineuse, ou intrapéritonéale).

20 Selon un mode préférentiel, les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont administrées par voie orale, sous forme de comprimés, de pilules, de gélules ou de granules à libération immédiate ou à libération contrôlée, sous forme de poudre, de capsules, de suspension dans un liquide ou dans un gel, d'émulsion, ou bien de lyophilisat, plus préférentiellement sous forme de comprimés, de capsules, de suspension dans un liquide ou dans un gel. Le véhicule d'administration peut comprendre un ou plusieurs excipients



pharmaceutiquement acceptables qui sont susceptibles d'assurer la stabilité des formes polymorphiques (par exemple, une suspension d'un polymorphe dans une huile).

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention comprennent les formes polymorphiques du (-)-modafinil II, III ou IV, éventuellement en mélange les unes avec les autres et/ou avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

Une composition solide pour une administration par voie orale est préparée par addition au principe actif d'un ou de plusieurs excipients, notamment d'une charge, et, le cas échéant d'un liant, d'un agent délitant, d'un lubrifiant, d'un surfactant et d'un émulsifiant, d'un solubilisant, d'un colorant, d'un succédané de sucre ou d'un correcteur de goût et par mise en forme du mélange par exemple sous forme de comprimé ou de capsule.

Des exemples de charges englobent le lactose, le sucrose, le mannitol ou le sorbitol ; des préparations à base de cellulose, telles que par exemple de l'amidon de maïs, de l'amidon de riz, de l'amidon de pomme de terre.

Des exemples de liants englobent la gélatine, la gomme adragante, la méthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, la carboxyméthylcellulose de sodium, et/ou la polyvinyle pyrrolidone (PVP), la povidone, la copovidone, le dextrane, la dextrine, la cyclodextrine et ses dérivés tels que l'hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine.

Des exemples de succédanés de sucre englobent l'aspartame, la saccharine, le cyclamate de sodium.

Des exemples d'agents correcteurs de goût englobent le cacao en poudre, la menthe sous forme d'herbe, la poudre aromatique, la menthe sous forme d'huile, le bornéol et la cannelle en poudre.

Des exemples de surfactants et d'émulsifiants englobent en particulier le polysorbate 20, 60, 80, le sucroester (7-11-15), le poloxamère 188, 407, le PEF 300, 400 et le stéarate de sorbitane.

Des exemples d'agents solubilisants englobent le miglyole 810, 812, les glycérides et leurs dérivés, le propylène glycol.

Des exemples d'agents délitants englobent, par exemple, la polyvinyle pyrrolidone, la carmelose de sodium ou bien l'acide alginique ou un sel de celui-ci tel que l'alginate de sodium.

Des exemples d'agents lubrifiants englobent le stéarate de magnésium, le fumarate de magnésium stéarilé, l'acide béhénique, et ses dérivés.

Les compositions pharmaceutiques de la présente invention peuvent également contenir une autre forme cristalline du (-)-modafinil, dont notamment la  
5 forme I et/ou un autre principe actif ou inactif en mélange avec un ou plusieurs autres formes polymorphiques du modafinil, telles que la forme III, la forme II et la forme IV.

Au sens de la présente invention, l'expression "véhicule pharmaceutiquement acceptable" couvre des solvants, des milieux de dispersion, des  
10 agents antifongiques et antibactériens, des agents isotoniques et des agents retardant l'absorption. L'utilisation de tels milieux et agents pour les substances pharmaceutiquement actives est bien connue de l'homme du métier.

L'invention vise également l'utilisation des formes CRL 40982 forme II, CRL  
15 40982 forme III, ou CRL 40982 forme IV du (-)-modafinil pour la fabrication d'un médicament destiné à la prévention et/ou au traitement d'une affection choisie parmi l'hypersomnie, dont notamment l'hypersomnie idiopathique et l'hypersomnie chez les patients atteints d'un cancer traités par des analgésiques morphiniques pour soulager la douleur ; les apnées du sommeil, la somnolence  
20 excessive associée à une maladie, les apnées du sommeil obstructives, la narcolepsie ; les somnolences, les somnolences excessives, les somnolences excessives liées à la narcolepsie ; les troubles du système nerveux central tels que la maladie de Parkinson ; la protection du tissu cérébral vis-à-vis de l'ischémie, les troubles de la vigilance, dont notamment les troubles de la  
25 vigilance liés à la maladie de Steinert, les troubles de l'attention, par exemple liés à l'hyperactivité (ADHD) ; l'état de fatigue, en particulier celui lié à des scléroses multiples et autres maladies dégénératives ; la dépression, l'état dépressif lié au faible ensoleillement, la schizophrénie, le travail par roulement, le décalage horaire ; les troubles du comportement alimentaire, dans lequel le modafinil agit  
30 en tant que stimulateur d'appétit, la stimulation des fonctions cognitives à faibles doses.

- PROCÉDÉ DE PRÉPARATION DU MODAFINIL OPTIQUEMENT ACTIF

Selon un autre aspect, l'invention vise un procédé de préparation des énantiomères optiques du modafinil à partir de l'acide ( $\pm$ ) modafinique, ledit  
5 procédé comprenant les étapes suivantes :

- i) réaliser un dédoublement des deux énantiomères optiques de l'acide ( $\pm$ ) modafinique et récupérer au moins un des énantiomères ;
- ii) mettre en contact l'un des deux énantiomères obtenus avec un haloformiate d'alkyle inférieur et d'un alcool en présence d'une base ;
- 10 iii) récupérer le produit obtenu ;
- iv) convertir l'ester obtenu à l'étape iii) en amide ;
- v) récupérer le produit obtenu à l'étape iv).

De façon préférentielle, l'haloformiate d'alkyle inférieur est un chloroformiate d'alkyle inférieur et, mieux encore, il s'agit du chloroformiate de méthyle.

15 Avantageusement, les haloformiates d'alkyle inférieurs, dont notamment le chloroformiate de méthyle, mis en œuvre dans ce procédé pour réaliser l'estérification de l'acide modafinique, sont moins toxiques que le diméthylsulfate décrit dans le procédé de l'art antérieur US 4,927,855 pour des rendements équivalents, voire améliorés. Le procédé est donc plus facile à mettre en œuvre  
20 et plus adapté à une application industrielle.

De préférence, on opère en présence d'une quantité équimolaire d'haloformiate d'alkyle inférieur et de base à l'étape ii) par rapport à l'acide modafinique optiquement actif.

On préfère particulièrement mettre en œuvre des bases organiques, plus  
25 préférentiellement des bases azotées.

A titre de base particulièrement préférée, on peut citer notamment la triéthylamine, la diisopropylamine, la diéthylméthylamine, la diisopropyléthylamine, la 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU).

De préférence, le solvant mis en œuvre à l'étape ii) est un alcool aliphatique  
30 inférieur tel que le méthanol, l'éthanol, le propanol, le méthanol étant particulièrement préféré.

Selon un mode de réalisation particulier, l'ester obtenu à l'issue de l'étape ii) est cristallisé par addition d'eau glacée.

La conversion de l'ester en amide à l'étape iv) consiste de préférence en une ammonolyse, c'est-à-dire un traitement avec de l'ammoniaque.

Dans ce cadre, on préfère généralement opérer avec un excès d'ammoniaque.

5 Selon une variante privilégiée de l'invention, l'ammoniaque mis en œuvre est sous forme gazeuse.

La réaction d'ammonolyse est, selon un mode préférentiel, réalisé dans un solvant polaire, de préférence protique tel que les alcools aliphatiques inférieurs, par exemple dans le méthanol ou l'éthanol, le méthanol étant particulièrement  
10 préféré.

Les récupérations de l'ester de l'acide (+) ou (-)modafinique à l'étape iii) et respectivement du (+) ou (-)modafinil à l'étape iv) sont réalisées selon des méthodes conventionnelles connues de l'homme du métier.

15 Selon un autre aspect, l'invention a pour objet un procédé de préparation des énantiomères optiques du modafinil comprenant les étapes suivantes :

- a. réaliser un dédoublement des deux énantiomères optiques de l'acide ( $\pm$ ) modafinique ou des sels de celui-ci selon un procédé de cristallisation préférentielle ;
- 20 b. convertir ledit énantiomère isolé en amide ;
- c. récupérer l'énantiomère du modafinil obtenu.

Selon un mode de réalisation préféré, l'étape b) est réalisée en deux temps :

- b1) convertir ledit énantiomère en ester d'alkyle inférieur ;
- 25 b2) convertir le produit obtenu à l'étape b1) en amide.

Selon un mode de réalisation particulièrement préféré, l'étape b1) est réalisée en présence d'haloformiate d'alkyle inférieur, d'un alcool et d'une base, selon les conditions décrites précédemment.

30 Selon un mode particulièrement avantageux, lorsque b1) est réalisé en présence de chloroformiate de méthyle, d'une base et d'un alcool, et c1) consiste en une ammonolyse telle que décrite précédemment, ce procédé, dans lequel l'acide ( $\pm$ )modafinique est dédoublé par cristallisation préférentielle, se traduit par un rendement global généralement de l'ordre de 25%. Ainsi, le rendement

d'obtention par ce procédé de l'énantiomère (-)-modafinique notamment est nettement supérieur à celui obtenu dans le brevet US 4,927,855.

La technique de cristallisation préférentielle est une technique largement utilisée dans les laboratoires et dans l'industrie.

5 Cette méthode repose sur la cristallisation alternée de deux composés chiraux dénommés R et S, réalisant un conglomerat dans un solvant A et pour une gamme donnée de température  $D_T$ . Ceci signifie que, dans cette gamme de température, tout mélange, en équilibre thermodynamique des deux antipodes avec la solution, est constitué de deux types de cristaux ne contenant chacun  
10 que des molécules de même configuration, incorporant ou non des molécules de solvant (solvates). L'existence d'un tel conglomerat, sans miscibilité à l'état solide, sera implicitement admise dans ce qui suit, au moins dans l'intervalle de température  $D_T$  et pour le solvant A.

Deux classes de facteurs influencent la cristallisation des antipodes  
15 optiques, d'une part, les paramètres liés aux équilibres hétérogènes ternaires et, d'autre part, les facteurs intervenant sur la cinétique de cristallisation.

Les paramètres liés aux équilibres hétérogènes ternaires comprennent :

- les positions des nappes de cristallisation des espèces solides qui se déposent à chaque température et, plus particulièrement, les valeurs des  
20 solubilités des phases stables et métastables, du mélange racémique  $s(\pm)$  et des antipodes  $s(+) = S(-)$ , en fonction de la température, et le rapport des solubilités  $\alpha = s(\pm) / s(+)$  ;
- l'étendue des domaines stables et métastables de solutions solides, de racémate, de solvate racémique, de solvates actifs et des variétés  
25 polymorphiques des solides cristallisés.

Les facteurs intervenant sur la cinétique de cristallisation comprennent :

- des facteurs internes aux cristaux, en relation avec les liaisons entre les molécules, qui sont non modifiables par l'expérimentateur ;
- des facteurs externes qui sont modifiables par l'expérimentateur ; il s'agit  
30 de la nature du solvant, de la nature et de la concentration des impuretés, de la sursaturation acquise en fonction du temps, de l'intervalle de température  $D_T$ , de la vitesse et du mode d'agitation, de la masse et de la granulométrie des germes, de l'effet de paroi, etc.

Ces deux classes de facteurs influencent directement le rendement, la pureté des phases obtenues et le déroulement des opérations de séparation. La faisabilité de la filtration sera ainsi dépendante du spectre granulométrique et de l'habitus des cristaux, de la viscosité de la suspension, de la tension de vapeur du solvant, des sursaturations acquises par chacun des antipodes et de la présence éventuelle d'un racémate vrai à caractère métastable. Ces choix pourront également intervenir sur la cinétique de racémisation des antipodes ou de dégradation de la molécule.

Pour chaque ensemble constitué du couple d'antipodes (R et S) et du solvant (A), les facteurs intervenant sur la cinétique sont un cas d'espèce.

On distingue principalement deux types de méthodes de cristallisation préférentielle :

- les procédés classiques désignés SIPC pour "Seeded Isothermal Preferential Crystallization" et leurs variantes polythermiques, d'une part ;
- le procédé désigné AS3PC pour "Auto-Seeded Polythermic Programmed Preferential Crystallization", d'autre part.

Dans la méthode de cristallisation préférentielle AS3PC dite auto-ensemencée, le système est mis dans des conditions telles qu'il génère lui-même ses germes pour la réalisation de l'énantiomère recherché, tandis que dans la méthode SIPC ces germes sont introduits par ensemencement. Les deux types de procédés seront décrits de façon plus détaillée ci-après.

Pour plus d'informations concernant les procédés de dédoublement par cristallisation préférentielle selon les méthodes AS3PC, on pourra se référer notamment aux documents de G. Coquerel, M.-N. Petit et R. Bouaziz, Brevet EP 0720595 B1, 1996 ; E. Ndzié, P. Cardinaël, A.-R. Schoofs et G. Coquerel, *Tetrahedron Asymmetry*, 1997, 8(17), 2913-2920 ; L. Courvoisier, E. Ndzié, M.-N. Petit, U. Hedtmann, U. Sprengard et G. Coquerel, *Chemistry Letters*, 2001, 4, 364-365.

Selon un mode de réalisation particulier, le procédé de dédoublement des énantiomères optiques de l'acide ( $\pm$ ) modafinique ou des sels de celui-ci est un procédé ensemencé SIPC ou S3PC, ledit procédé comprenant les étapes suivantes :



- 5 a) homogénéiser à une température  $T_D$  un ensemble composé du mélange racémique de cristaux sous forme de conglomerat, du premier énantiomère de l'acide modafinique et de solvant, dont le point figuratif E, défini par les variables concentration et température  $T_D$ , se trouve dans le domaine monophasé de la solution diluée ;
- b) refroidir rapidement la solution préparée à l'étape a) initialement à la température  $T_D$  jusqu'à la température  $T_F$  ;
- 10 c)ensemencer la solution obtenue à l'étape b) pendant (i. e. entre  $T_L$  et  $T_F$ ) ou en fin de refroidissement (i. e. à  $T_F$ ) en germes très purs du premier énantiomère ;
- d) récolter les cristaux du premier énantiomère ;
- 15 e) additionner aux liqueurs-mères résultant de la récolte réalisée à l'étape d) le mélange racémique de cristaux sous forme de conglomerat, et homogénéiser le nouvel ensemble en chauffant à une température  $T_D$ , de sorte que le point figuratif E' soit symétrique de E par rapport au plan de mélange racémique du système solvant, antipode (-), antipode (+), ledit point E' se situant dans le domaine monophasé de la solution diluée ;
- 20 f) refroidir rapidement la solution obtenue à l'étape e) initialement à la température  $T_D$ , jusqu'à la température  $T_F$  ;
- g)ensemencer la solution obtenue à l'étape f) en germes très purs du second énantiomère ;
- h) récolter les cristaux du second énantiomère ;
- 25 i) additionner aux liqueurs-mères résultant de la récolte cristalline réalisée à l'étape h) le mélange racémique sous forme de conglomerat de cristaux et homogénéiser le nouvel ensemble en chauffant à une température  $T_D$  pour obtenir une composition identique à celle de l'ensemble du point figuratif E initial ;
- 30 j) répéter les étapes a), b), c), d), e), f), h) et j) pour obtenir successivement le premier puis le second des deux énantiomères.

On se réfère souvent à ces deux méthodes en les désignant respectivement "SIPC" et "S3PC", laquelle est une variante de SIPC, comme décrit de manière détaillée dans la suite de la description.

Dans ce qui suit, au sens de la présente invention, sont désignés

- 5           - par  $T_F$  la température de fin de cristallisation et filtration, située dans le domaine triphasé ;
- par  $T_L$  la température d'homogénéisation du mélange racémique ;
- par  $T_D$  la température de départ pour laquelle le mélange de départ est une solution homogène ;
- 10          - par antipode, un énantiomère.

A titre préférentiel, le procédé de dédoublement des deux énantiomères optiques de l'acide ( $\pm$ ) modafinique ou des sels de ceux-ci par cristallisation préférentielle est un procédé auto-ensemencé AS3PC, ledit procédé comprenant les étapes suivantes :

- 15       a) réaliser un ensemble composé du mélange racémique de cristaux sous forme de conglomérat, du premier énantiomère de l'acide modafinique et de solvant, dont le point figuratif E, défini par les variables concentration et température  $T_B$ , se situe dans le domaine biphasé de l'énantiomère en excès, et est en équilibre avec sa solution saturée ;
- 20       b) appliquer une loi de programmation du refroidissement de la température au mélange biphasé préparé à l'étape a), ladite loi de programmation étant telle que les liqueurs-mères gardent une faible sursaturation qui privilégie la croissance de l'énantiomère présent sous forme de cristaux, tout en interdisant la nucléation spontanée du second énantiomère présent dans
- 25       la solution ;
- c) adapter pendant toute la durée de la croissance cristalline de l'étape b) une vitesse d'agitation légèrement croissante en fonction du temps, de façon à ce que celle-ci soit à tout moment suffisamment lente pour favoriser une croissance du premier énantiomère en évitant de générer
- 30       des forces de striction trop importantes provoquant une nucléation non maîtrisée et suffisamment rapide pour réaliser une suspension homogène et un renouvellement rapide de la liqueur-mère autour de chaque cristallite du premier énantiomère ;



- d) récolter les cristaux du premier énantiomère ;
- e) additionner aux liqueurs-mères résultant de la récolte réalisée à l'étape d) le mélange racémique de cristaux sous forme de conglomérat, et porter le nouvel ensemble à un palier de température  $T_B$  pendant la durée  
5 nécessaire à l'obtention de l'équilibre thermodynamique, de sorte que le point figuratif E' soit symétrique de E par rapport au plan des mélanges racémiques du système solvant, antipode (-), antipode (+), ledit point E' se situant dans le domaine biphasé du second énantiomère en excès et en équilibre avec sa solution saturée ;
- 10 f) appliquer la même loi de programmation du refroidissement qu'à l'étape b) au mélange biphasé préparé à l'étape e) contenant le second énantiomère, de sorte que les liqueurs-mères gardent une faible sursaturation pendant la cristallisation afin de privilégier la croissance de l'énantiomère présent sous forme de cristaux tout en interdisant la  
15 nucléation spontanée du premier énantiomère présent dans la solution ;
- g) adapter, pendant toute la durée de la croissance cristalline de l'étape f), une vitesse d'agitation légèrement croissante en fonction du temps, de façon à ce que celle-ci soit, à tout moment, suffisamment lente pour favoriser la croissance du second énantiomère en évitant de générer des  
20 forces de striction trop importantes provoquant une nucléation non maîtrisée, et suffisamment rapide pour obtenir une suspension homogène et un renouvellement rapide de la liqueur-mère autour de chaque cristallite du second énantiomère ;
- h) récolter les cristaux du second énantiomère ;
- 25 i) additionner aux liqueurs-mères résultant de la récolte cristalline réalisée à l'étape g) le mélange racémique de cristaux sous forme de conglomérat pour obtenir un ensemble dont la composition est identique à celle de l'ensemble E initial ;
- j) répéter les étapes a), b), c), d), e), f) g), h) et i) pour obtenir  
30 successivement le premier puis le second des deux énantiomères.

Dans ce qui suit, au sens de la présente invention, est désignée par  $T_{HOMO}$  la température d'homogénéisation de l'ensemble constitué du mélange racémique, du premier énantiomère et du solvant.

Ainsi, à l'étape (a) du procédé de l'invention, le choix du ou des solvants et de la gamme de température de travail sont définis de façon à avoir simultanément :

- des antipodes qui réalisent un conglomerat et dont l'éventuel racémate est métastable dans la gamme de température de travail ;
- des liqueurs suffisamment concentrées mais de faibles viscosité et de faible tension de vapeur ;
- une absence de solvolysse et de racémisation ;
- une stabilité des solvates si ceux-ci sont présents à l'équilibre et s'il s'agit d'énantiomères dédoublables.

Aux étapes (a) et (e) du procédé de l'invention, la température  $T_B$  est supérieure à la température  $T_L$  d'homogénéisation de la quantité de mélange racémique contenue dans la suspension initiale, et en ce que, à partir de la courbe de variation de  $T_{HOMO}$  en fonction de l'excès énantiomérique et pour une concentration constante en mélange racémique  $X_L$ , ladite température  $T_B$  est définie de façon à ce que la masse de fins cristaux du premier énantiomère des étapes (a) et (i) et du second énantiomère de l'étape (e), en équilibre avec leur solution saturée, représente au maximum 50% et de préférence entre environ 25% et 40% de la récolte attendue.

Aux étapes (b) et (f) du procédé de l'invention, la loi de programmation du refroidissement de la température  $T_B$  à  $T_F$ , adaptée au montage expérimental, est définie de façon :

- à obtenir une faible sursaturation pendant toute la durée de la cristallisation de l'énantiomère présent sous forme de cristaux au début de chaque cycle, cette faible sursaturation provoquant une croissance et une nucléation secondaires douces ;
- à atteindre à  $T_F$  le maximum de sursaturation de l'autre énantiomère sans nucléation primaire ;

- à obtenir une récolte en cristaux aux étapes (d) et (h) qui, après addition de mélange racémique et compensation aux étapes (e) et (i), permet la cyclicité des opérations.

En effet, chaque montage expérimental influe sur les capacités de sursaturation des mélanges utilisés et l'efficacité de l'agitation, et, en conséquence, la loi de programmation du refroidissement est adaptée aux circonstances dans lesquelles le procédé est mis en œuvre. Pour autant, la température  $T_B$ , les solubilités du mélange racémique en fonction de la température, la courbe  $T_{HOMO}$  en fonction de l'excès énantiomérique pour une concentration constante en mélange racémique  $X_L$ , sont, elles, totalement indépendantes du montage expérimental.

La loi de programmation du refroidissement, qui est la fonction reliant la température au temps, est déterminée pour sa partie de  $T_L$  à  $T_F$  par refroidissement de la solution de concentration  $X_L$  de  $T_F + 1^\circ\text{C}$  à  $T_F$ ,  $T_F$  étant inférieur à  $T_L - (T_{HOMO} - T_L)$ , afin d'obtenir une solution saturée stable sans nucléation primaire tout en permettant une récolte double de l'excès énantiomérique initial, et en ce que ladite loi de programmation du refroidissement est déterminée pour sa partie de  $T_B$  à  $T_L$  par extrapolation de cette même loi déterminée de  $T_L + 1^\circ\text{C}$  à  $T_F$ .

Le procédé de cristallisation préférentielle de l'acide ( $\pm$ )-modafinique ou des sels de celui-ci présente d'autres caractéristiques avantageuses, seules ou en combinaison, telles que :

- aux étapes (a) et (i), la masse de fins cristaux du premier énantiomère en équilibre avec sa solution saturée représente entre environ 25% et 40% de la récolte attendue, 50% représentant une limite maximale ;
- à l'étape e), la masse de fins cristaux du second énantiomère en équilibre avec sa solution saturée représente entre environ 25% et 40% de la récolte attendue, 50% représentant une limite maximale ;
- aux étapes (b) et (f), la thermicité accompagnant le dépôt du premier énantiomère et du second énantiomère est intégrée dans la loi de programmation en température ;
- aux étapes (e) et (i), on effectue des compensations en solvant ;

- aux étapes (a), (e) et (i), les fins cristaux du mélange racémique sous forme de conglomerat qui sont ajoutés ont subi, avant d'être introduits, un traitement préalable accélérant l'étape de dissolution, tel qu'un broyage et un tamisage, un traitement par des ondes ultra-sonores, une lyophilisation partielle ; ces traitements ayant également pour but de fournir de fins cristaux propres à générer une surface de croissance cristallines élevée ;
- aux étapes (a), (e) et (i), comportant une dissolution, la vitesse d'agitation est élevée par rapport aux étapes (c) et (g).

Outre les données des équilibres hétérogènes requises pour mettre en œuvre le procédé AS3PC, les opérations restent également soumises à des contraintes cinétiques ajustables, notamment la loi de refroidissement, qui sont, pour chaque ensemble solvant / énantiomères, un cas d'espèce.

Selon un mode de réalisation, le solvant mis en œuvre à l'étape a) des procédés SIPC, S3PC ou AS3PC est l'éthanol absolu ou dénaturé, éventuellement en mélange avec une base organique ou minérale, voire avec un solvant, susceptibles d'améliorer la solubilité du mélange racémique dans l'éthanol.

Selon un mode de réalisation privilégiée, le solvant mis en œuvre à l'étape a) du procédé SIPC ou AS3PC est l'éthanol. La température de filtration  $T_F$  dans l'éthanol pour l'acide ( $\pm$ )-modafinique est de préférence comprise entre 0°C et 25°C, et mieux encore elle est proche de 17°C.

De préférence, la concentration du mélange racémique à l'étape a) est alors comprise entre 2 et 50 %, plus préférentiellement entre 2 et 30 % massique, et, mieux encore, proche de 5,96% massique.

Dans ce cadre, on préfère tout particulièrement que l'excès énantiomérique à l'étape a) soit compris entre 1 et 50 % massique, plus préférentiellement entre 1 et 20 % massique, et, mieux encore, proche de 11 % massique.

La température  $T_D$  des procédés SIPC et S3PC, température pour laquelle le mélange de départ est une solution homogène, dépend de la concentration et est alors généralement comprise entre 35° et 50°C au reflux du solvant. Le refroidissement de la température  $T_D$  à  $T_F$  est très rapide de manière à rester

dans le domaine monophasé et réalisé de préférence en moins de 20 mn, par exemple par trempe.

Selon un mode préférentiel du procédé AS3PC, la température  $T_B$  est alors comprise entre les températures  $T_L$  et  $T_{HOMO}$ . A titre d'exemple, lorsque l'excès  
5 énantiomérique est proche de 11 %, la température  $T_B$  est de préférence comprise entre 30,1 et 36,2°C et plus préférentiellement proche de 33,5°C ou bien de 31,5°C.

On préfère tout particulièrement que le refroidissement de  $T_B$  à  $T_F$  à l'étape b) soit réalisé en un temps suffisamment long pour que la masse  
10 moyenne des cristaux d'énantiomère désiré récoltée soit importante, mais suffisamment court pour empêcher que le contre énantiomère cristallise et obtenir ainsi une pureté optique élevée, en particulier supérieure à 85 %. Le refroidissement est donc généralement suivi par polarimétrie afin de déterminer le moment propice de la filtration. De préférence, le refroidissement est compris  
15 entre 50 et 70 minutes, mieux encore, il est de 60 minutes lorsque le solvant mis en œuvre est l'éthanol.

De même, la durée du palier à la température  $T_F$  pour les procédés SIPC, AS3PC et S3PC est de préférence suffisamment importante pour permettre de récolter une masse de cristaux d'énantiomères désirés élevée, mais pas trop  
20 importante de manière à empêcher que le contre énantiomère cristallise en même temps que l'énantiomère désiré, et obtenir ainsi une pureté optique élevée.

Selon un mode préférentiel, la durée du palier de température  $T_F$  est comprise entre 15 et 60 minutes, de préférence égale à environ 60 minutes.

25 L'homme du métier pourra adapter la vitesse d'agitation au type de réacteur mis en œuvre dans les procédés SIPC, S3PC ou AS3PC. A titre indicatif, pour un réacteur de 2 ou 10 litres, la vitesse d'agitation du milieu peut être maintenue entre 150 et 250 tours/mn.

De façon particulièrement intéressante, ces méthodes de cristallisation  
30 préférentielles permettent d'isoler les énantiomères optiques du modafinil dont notamment l'énantiomère lévogyre avec des rendements très supérieurs à ceux obtenus par dédoublement avec un agent chiral. Les rendements obtenus sont généralement de l'ordre de 90 %, voire même supérieurs, par rapport à

l'énantiomère optique (+) ou (-), soit de l'ordre de 45 %, voire plus, par rapport au mélange racémique.

• METHODES AS3PC, SIPC ET S3PC

5

Sont décrites ci-après les méthodes AS3PC et SIPC mentionnées plus haut.

Les équilibres hétérogènes ternaires : antipodes R et S, et solvant A

10

Par exemple, l'ouvrage de J. E. Ricci (Ed. Dover Publication Inc. New York, 1966, *The Phase Rule and Heterogeneous Equilibrium*) traite du cas général des équilibres hétérogènes dans les systèmes ternaires. La description ci-après sera limitée aux aspects particuliers du système ternaire : A (solvant achiral), R et S (énantiomères non racémisables dans le domaine de température exploité), nécessaires à la compréhension des différents procédés de cristallisation

15

préférentielle.

Afin de mettre en évidence le rôle particulier du solvant, ce système ternaire sera représenté à partir d'un prisme droit à section triangle rectangle isocèle, sur lequel la température est portée sur un axe perpendiculaire au plan des

20

concentrations.

L'identité des variables thermodynamiques des deux énantiomères :  $T_f$ ,  $\Delta H_f$ , solubilité dans un solvant achiral, etc., fait que la représentation des domaines est symétrique par rapport au plan vertical A-TS-T, rassemblant les mélanges optiquement inactifs, de la figure 1. Afin de faciliter une première description de

25

ce système, les simplifications suivantes ont été adoptées :

30

- les seules phases qui cristallisent sont les constituants purs dans un arrangement donné (absence de racémate, de solvate et de polymorphisme pour les antipodes) ;
- la miscibilité entre les constituants indépendants est nulle à l'état solide ;
- le solvant possède un point de fusion nettement inférieur à celui des antipodes ;
- dans le domaine de la température exploité, la solubilité d'un antipode n'est pas influencée par la présence du second dans la solution (loi de

Meyerhoffer respectée), ce qui se traduit par une valeur du rapport  $\alpha = 2$ ).

### Représentation des équilibres ternaires en fonction de la température

- 5 La figure 1 permet de visualiser les domaines de phases suivants :
- le domaine monophasé de la solution diluée ( $\Phi = 1$ ) ;
  - les trois nappes de cristallisation des constituants délimitant les domaines biphasés ( $\Phi = 2$ ).
- 10 La surface de dépôt du solvant est confinée au voisinage de A, car le point de fusion de ce constituant est nettement plus bas que celui des autres constituants, conformément aux conditions mentionnées précédemment ;
- les trois courbes monovariantes ( $\Phi = 3$ ) ou vallées eutectiques issues des points eutectiques binaires ;
  - 15 - l'invariant eutectique ternaire à  $T_E$  ( $\Phi = 4$ ), au-dessous duquel les trois constituants sont cristallisés.

La figure 2 représente de façon superposée deux coupes isothermes à  $T_D$  et  $T_F$  du ternaire visualisé à la figure 1. A chaque température, la coupe est

20 composée de quatre domaines comme il est détaillé dans le tableau ci-dessous.

Température	Limite du domaine	Nature des phases à l'équilibre	Nombre de phases à l'équilibre
$T_D$	$A - S_D - I_D - S'_D$	solution diluée	1
$T_D$	$R - S_D - I_D$	solution + cristaux de R	2
$T_D$	$S - S'_D - I_D$	solutions + cristaux de S	2
$T_D$	$I_D - R - S$	solution + cristaux de R et S	3
$T_F$	$A - S_F - I_F - S'_F$	solution diluée	1
$T_F$	$R - S_F - I_F$	solution + cristaux de R	2
$T_F$	$S - S'_F - I_F$	solution + cristaux de S	2
$T_F$	$I_F - R - S$	solution + cristaux de R et S	3

### Coupe isoplèthe RYT

La figure 3 représente la coupe isoplèthe R-Y-T qui est fondamentale dans la compréhension de la cristallisation conduite par refroidissement de solutions ternaires, en quasi-équilibre thermodynamique. Cette même coupe est également nécessaire pour le suivi des procédés hors équilibre, SIPC, variantes et AS3PC. Ce plan est le lieu géométrique des points vérifiant la relation :

$X_A / X_S = (1-Y) / Y = \text{constante}$ , avec  $X_A$  et  $X_S$  donnant les fractions massiques en solvant et en antipodes S.

A partir de la figure 3, on distingue :

- le domaine monphasé de la solution ternaire ;
- le liquidus de l'antipode R, cette courbe représente l'intersection du plan R-Y de la figure 2 avec la nappe de cristallisation de ce constituant. Cette courbe d'équilibre stable prend naissance à la fusion de l'antipode R (non représentée) et se trouve limitée vers les basses températures par le point L, appartenant à la vallée eutectique ternaire des mélanges racémiques. Cette dernière courbe et la trace du conoïde à  $T_L$  (segment horizontal à  $T_L$ ) délimitent le domaine biphasé : solution saturée plus cristaux de R ; elle se prolonge dans le domaine triphasé sous-jacent par une courbe de solubilité à caractère métastable du même antipode R (en traits discontinus) ;
- le domaine triphasé : cristaux de T et de S, plus solution saturée. Ce domaine est limité en haut par la trace horizontale du conoïde de R, vers le bas par la trace du plan invariant eutectique ternaire, à gauche par la trace Lm de l'un des conoïdes relatif à l'antipode S.
- La trace KL de la nappe de cristallisation de l'antipode S qui limite dans la partie supérieure le domaine biphasé : solution saturée plus cristaux de S. Ce domaine est limité dans sa partie inférieure par les traces des deux conoïdes de S : gm et Lm. La localisation de cette seconde trace Lm du conoïde de S par rapport à la courbe de solubilité métastable de R prolongement de EL sera discutée plus loin à propos de la position relative de F1 et F en fonction du rapport des solubilités  $\alpha$  ;
- l'invariant ternaire à la température  $T_e$  au-dessous duquel se trouvent les trois constituants cristallisés A, R et S.



Evolution au refroidissement et en quasi-équilibre thermodynamique de solutions ternaires présentant un faible excès énantiomérique

Il est considéré dans ce qui suit que le point ensemble du système (i. e. le point représentatif de la composition globale du mélange) se situe sur la verticale passant par le point E des figures 2 et 3, sa position précise est définie par sa température (ou cote). Seul l'intervalle de température suivant est envisagé :

- $T_D$  : température pour laquelle le mélange de départ est une solution homogène, et
- $T_F$  : température de fin de cristallisation et filtration, située dans le domaine triphasé.

Cette composition globale E correspond à une solution racémique légèrement enrichie par une masse M d'antipode R et réalisant une masse totale  $M_t$  (l'excès énantiomérique  $R - S / R + S$  est généralement compris entre 4 % et 9 %). Les conditions d'équilibre sont obtenues par un refroidissement très lent et par un ensemencement en phase(s) solide(s) dès que le point ensemble E figuratif du mélange parvient dans un domaine où cette (ces) phase(s) est (sont) présente(s) à l'équilibre.

A la température de départ  $T_D$ , la solution est homogène. Au refroidissement, on observe successivement :

- la cristallisation de l'antipode R seul, de  $T_{HOMO}$  jusqu'à  $T_L$ , simultanément le point solution se déplace sur la courbe de solubilité de l'antipode R, à savoir du point E à la cote  $T_{HOMO}$ , au point L à l'intérieur de la coupe isoplèthe R-Y. Au point L, la masse M de cristaux R en équilibre avec la solution saturée est donnée par  $M_t (X_E - X_L / 1 - X_L) = M$  et correspond à l'excès énantiomérique présent dans la solution initiale (figure 3) ; les abscisses des points L, E et R correspondent aux compositions , et 1 (figure 3).
- à partir de  $T_L$ , le point solution évolue de L vers  $I_F$  sur la courbe monovariante contenant les solutions de composition racémique, représentée à la figure 2, sortant ainsi de la coupe isoplèthe R-Y de la

figure 3 ; les cristaux de R et de S se déposent alors simultanément et en égale quantité.

Le dédoublement ne peut pas être réalisé dans des conditions d'équilibre pour des températures inférieures à  $T_L$ .

5

### Evolution du point solution lors du dédoublement par entraînement conventionnel, conformément au procédé SIPC

#### Cristallisation du premier antipode en excès

10

La solution E précédente est homogénéisée à la température  $T_D$  (figures 4 et 5). Afin de la rendre sursaturée, elle est refroidie rapidement à la température  $T_F$  sans qu'aucune cristallisation n'apparaisse. Cette solution, hors équilibre thermodynamique, est ensuiteensemencée par des germes d'antipode R très purs de même chiralité que celle de l'antipode en excès. La cristallisation isotherme de l'antipode R s'établit et le point représentatif de la solution évolue à l'intérieur de la coupe R-Y-T de E à la cote  $T_F$  avec lequel il est d'abord confondu, jusqu'en F où l'on procède rapidement à une filtration. La masse d'antipode R récupérée est de 2M ou encore égale à  $M_t (X_E - X_F / 1 - X_F)$ .

15

20

#### Cristallisation du second antipode, cyclicité des opérations

L'opération fondamentale précédente a donc créé une solution F enrichie en antipodes S. En ajoutant une masse 2M de mélange racémique (égale à celle de l'antipode récupéré) et en chauffant ce mélange à la température  $T_D$ , on obtient une solution homogène E' symétrique de E par rapport au plan vertical A-(RS)-T. Le processus permettant d'obtenir une masse 2M d'antipode S sera lui aussi représenté par un cheminement symétrique du précédent par rapport à ce plan médian. On procède donc en séquence aux opérations suivantes :

25

30

- la solution E' homogène à la température  $T_D$  est d'abord refroidie à  $T_F$ , puis,
- ensemencée en germes très purs d'antipode S ; la croissance de cet antipode déplace le point représentatif de la solution sur le segment horizontal E'F' (à la cote  $T_F$ ) ;

- quand le point solution est confondu avec  $F'$ , la solution est filtrée et fournit une masse  $2M$  d'antipode  $S$  ;
- après un nouvel ajout d'une masse  $2M$  de mélange racémique et un nouveau chauffage à  $T_D$ , on obtient à nouveau une solution homogène dont le point représentatif est confondu avec le point initial  $E$  à la cote  $T_D$  ;
- la suite du processus revient simplement à reproduire ce cycle d'opérations.

#### Variantes du procédé SIPC

La littérature (Amiard, G., 1956, Bull. Soc. Chim. Fr. 447 ; Collet, A., Brienne, M. J., Jacques, J., 1980, *Chemical reviews* 80, 3, 215-30 ; Noguchi Institute, 1968, brevet GB 1 197 809) repose sur le schéma général précédent ; les principales modifications apparues dans la littérature sont classées de la façon suivante :

##### a) Nucléation primaire spontanée de l'antipode en excès

Lors du dédoublement de la ( $\pm$ ) thréonine (Amiard, G., 1956, Bull. Soc. Chim. Fr. 447), la nucléation primaire de l'antipode en excès intervient spontanément au sein de la solution homogène sursaturée. Cette nucléation primaire se produit alors que le point  $E$  figurant la composition de l'ensemble se situe dans le domaine triphasé et que la solution n'est pas agitée (Collet, A., Brienne, M. J., Jacques, J., 1980, *Chemical reviews* 80, 3, 215-30).

##### b) Ensemencement pendant le refroidissement (S3PC)

Ce protocole est le plus fréquemment rencontré dans la littérature (Noguchi Institute, 1968, brevet GB 1 197 809) quand le procédé diffère de SIPC. Parmi les procédures citées, des différences apparaissent ; toutefois, on peut dégager les grandes lignes communes suivantes :

- refroidissement de la solution homogène de  $T_D$  à une température inférieure à  $T_L$  mais supérieure à  $T_F$  ;

- ensemencement, par des germes de même chiralité que celle de l'antipode en excès, de la solution homogène sursaturée située dans le domaine triphasé ;
- refroidissement jusqu'à  $T_F$ . Dans certains cas, cette dernière étape est contrôlée par une programmation précise de la température (Noguchi Institute, 1968, brevet GB 1 197 809).

On regroupera ces protocoles sous le même terme "S3PC" pour "Seeded polythermic programmed preferential crystallization" bien que la programmation de la température soit inexistante ou limitée à la deuxième phase du refroidissement.

#### Evolution du point solution lors du dédoublement par entraînement programmé et auto-ensemencé selon le procédé de l'invention AS3PC

Afin de mieux comparer les procédés classiques et le procédé AS3PC, le point initial E est choisi arbitrairement sur les figures 6 et 7, identique au cas précédent ; toutefois, comme cela apparaîtra dans les exemples qui suivront, le procédé AS3PC permet de prendre un point E plus écarté du plan A-(RS)-T et donc avec un excès énantiomérique plus important et ainsi d'améliorer la récolte en cristaux de chaque opération.

#### Cristallisation du premier antipode en excès

Au début du processus, et contrairement aux protocoles classiques, l'ensemble, cristaux plus solution, n'est plus homogénéisé mais est porté à la température  $T_B$ . La solution initiale est alors en équilibre avec les cristaux d'énantiomères en excès (par exemple R sur la figure 7). Les points figuratifs de la solution ( $S_E$ ) et de l'ensemble (E) ne sont donc pas confondus dès le début du processus. Ce mélange biphasé est soumis à une loi programmée de descente en température sans ajout de germes cristallins. Le point représentatif de la solution décrit une courbe  $S_E F$ , contenue dans le plan R-Y-T, dépendante de la cinétique de refroidissement (figure 7). Avec une cinétique correctement ajustée, on obtient au début une croissance des cristaux d'énantiomère en excès, la

cristallisation évolue ensuite vers un régime simultané de croissance plus nucléation secondaire. Quand le point représentatif de la solution atteint le point F, on procède à la filtration pour récupérer une masse 2M de cristaux d'antipode R.

#### 5 Cristallisation du second antipode, cyclicité des opérations

A partir du point F, qui correspond à la solution-mère précédente, on passe au point E', symétrique de E par rapport au plan vertical A-(RS)-T, par ajout d'une masse 2M de mélange racémique et chauffage à la température  $T_B$ . L'excès énantiomérique est mis à profit pour se placer dans le domaine biphasé contenant la solution saturée et les cristaux de l'antipode en excès. Au préalable, le mélange racémique ajouté lors du passage de F à E' (comme de F' à E) sera broyé et tamisé afin d'accélérer l'étape de dissolution des deux antipodes et plus particulièrement de l'antipode en défaut, et de permettre ainsi la formation d'un nombre important de cristaux de l'antipode en excès jouant le rôle des semences introduites lors des procédés classiques.

La solution saturée  $S'E$ , symétrique de  $S_E$ , par rapport au plan A-(RS)-T, est soumise à la même loi de refroidissement. Les cristaux présents dès le début du refroidissement croissent et participent ensuite à un double mécanisme de croissance + nucléation secondaire. Comme dans le cas de la première cristallisation, aucun ensemencement n'est donc nécessaire.

Pendant ce temps, le point représentatif de la solution se déplace sur une courbe  $S_E F'$  contenue dans le plan de la coupe isoplèthe S-Y'-T symétrique par rapport au plan bisecteur A-(RS)-T.

Au moment où la solution acquiert le point représentatif situé en F', on procède à la filtration pour récolter une masse 2M de mélange racémique broyé et tamisé suivie d'une élévation de température à  $T_B$  redonne le mélange biphasé à l'équilibre de départ.

La continuation du processus revient alors à répéter ce cycle d'opérations donnant alternativement les cristaux d'antipode R et S.

30

#### Conditions nécessaires pour la mise en œuvre du procédé AS3PC

- a) Le mélange équimolaire des antipodes optiques réalise, dans le solvant utilisé et pour l'intervalle de température  $T_B - T_F$ , un

conglomérat (antipodes purs ou solvates) ; toutefois, l'existence d'un racémate métastable n'est pas un handicap.

b) Les molécules à dédoubler sont stables dans ce solvant et dans la gamme de températures utilisées entre  $T_B$  et  $T_F$ .

5 c) Une détermination des températures d'équilibre ternaire  $T_L$  et  $T_{HOMO}$  est nécessaire. La température  $T_L$  est la température de dissolution du mélange racémique en l'absence de tout excès énantiomérique dans la solution.  $T_L$  étant déterminée, la température  $T_{HOMO}$  correspond à la température d'homogénéisation de la solution. Elle dépend de l'excès énantiomérique de départ et du rapport  $\alpha$  des solubilités du mélange racémique et de l'antipode à  $T_L$ . La connaissance des capacités de sursaturation des solutions entre  $T_L$  et  $T_F$  est également nécessaire, suivant la cinétique de refroidissement, le mode d'agitation, la nature du récipient et la granulométrie des cristaux de l'antipode en excès. En première approximation, le temps d'apparition des cristaux par nucléation primaire dans la solution racémique L homogène, refroidie à partir d'une température légèrement supérieure à  $T_L$  avec la même cinétique, donne une indication sur la capacité de sursaturation tolérée par le conglomérat dans ces conditions expérimentales. Cette façon d'opérer a été prise en compte dans les exemples.

15 d) La connaissance de la cinétique de dissolution d'une masse connue de mélange racémique (de granulométrie donnée) dispersée dans la solution à la température  $T_B$ . Quelques essais suffisent pour connaître cette durée.

Dans ce qui suit, les exemples et figures sont donnés à titre illustratif mais non limitatif de la présente invention.

## FIGURES

La Figure 1 est une représentation en perspective du système ternaire solvant A – antipode R – antipode S, en fonction de la température ainsi que des nappes de cristallisation de chaque constituant et des compositions des solutions doublement saturées (courbes monovariantes) ; sur cette figure sont également représentées les isothermes aux températures  $T_D$  et à  $T_F$  et le plan d'eutexie ternaire à la température  $T_e$  et renfermant quatre phases.

La Figure 2 est une projection, sur le plan des concentrations, des équilibres à  $T_D$  et  $T_F$ , ainsi qu'une représentation de la trace de la coupe isoplèthe RY, sur laquelle le point E matérialise la composition du mélange initial légèrement enrichi en antipode R et devant déposer ce même antipode.

La Figure 3 est la coupe verticale isoplèthe RY de la figure 2 contenant les points composition de l'antipode en excès et celui de la solution initiale E, sur laquelle est représenté le cheminement, à l'équilibre et au refroidissement, du point-solution pour un mélange de composition  $X_E$  (en trait gras). Pour  $T < T_L$ , le point-solution n'appartient plus à cette coupe.

La Figure 4 est une projection sur le plan des concentrations du cheminement du point-solution (en trait gras) lors du dédoublement alterné par entraînement isotherme à la température  $T_F$  et ensemencé, selon la méthode SIPC.

La Figure 5 est la coupe verticale isoplèthe contenant la droite RY de la figure 4 et illustrant le cheminement du point-solution (en trait gras) de E à F lors de l'entraînement isotherme (à  $T_F$ ) et ensemencé, selon la méthode SIPC.

La Figure 6 est une projection sur le plan des concentrations du cheminement du point-solution (en trait gras) lors du dédoublement par le procédé polythermique programmé et auto-ensemencé (AS3PC).

La Figure 7 est la coupe verticale isoplèthe contenant la droite RY de la Figure 6 et illustrant le cheminement du point-solution (en trait gras) de  $S_E$  à F lors du dédoublement par le procédé de l'invention polythermique programmé et auto-ensemencé (AS3PC).

5

La Figure 8 est une projection sur le plan des concentrations du cheminement du point-solution (en trait gras) lors du dédoublement par le procédé polythermique programmé et auto-ensemencé (AS3PC) et vérifiant la relation  $s(\pm) < 2 - \alpha$ .

10

Toutes coupes isothermes et isoplèthes représentées dans ces figures possèdent des variables compositions exprimées en fractions massiques.

15

La Figure 9 représente le spectre de diffraction par rayons X réalisé sur poudre correspondant à la forme II de l'énantiomère lévogyre du modafinil (diffractomètre : Miniflex Rigaku (Elexience))

20

La Figure 10 représente le spectre de diffraction par rayons X réalisé sur poudre correspondant à la forme III de l'énantiomère lévogyre du modafinil (diffractomètre : Miniflex Rigaku (Elexience)).

25

La Figure 11 représente le spectre de diffraction par rayons X réalisé sur poudre correspondant à la forme IV de l'énantiomère lévogyre du modafinil (diffractomètre : Siemens AG).

30

La Figure 12 représente le spectre de diffraction par rayons X réalisé sur poudre correspondant au solvate de diméthylcarbonate de l'énantiomère lévogyre du modafinil (diffractomètre : Siemens AG).

La Figure 13 représente le spectre de diffraction par rayons X réalisé sur poudre correspondant au solvate d'acétonitrile de l'énantiomère lévogyre du modafinil (diffractomètre : Siemens AG).



## EXEMPLES

### PRÉPARATION DES FORMES CRISTALLINES DE L'ÉNANTIOMÈRE

#### (-)-MODAFINIL

5

#### GENERALITES

Les nouvelles formes cristallines des énantiomères du modafinil ont été caractérisées respectivement par spectroscopie de diffraction par rayons X sur poudre, laquelle fournit une empreinte digitale unique, caractéristique de la forme cristalline étudiée et permet de différencier celle-ci des énantiomères du modafinil amorphes et de toute autre forme cristalline des énantiomères du modafinil.

Les données de diffraction aux rayons X ont été mesurées soit :

- en utilisant un système D5005 en tant que diffractomètre de poudre aux rayons X (Siemens AG, Karlsruhe, Allemagne, méthode d'analyse de données Eva 5.0), avec une radiation de cuivre filtrée au nickel de  $\lambda = 1.540 \text{ \AA}$  (avec une vitesse d'accélérateur de 40 KV, courant de tubes de 40 mA) avec une rotation de l'échantillon durant la mesure (angle : 3 à 40° [2 theta] ; à une vitesse de 0.04° [2 theta].s<sup>-1</sup>, la taille du pas étant de 0.04° ; préparation de l'échantillon avec une orientation préférentielle).
- en utilisant un système Miniflex Rigaku (Elexience) en tant que diffractomètre de poudre aux rayons X , avec une radiation de chrome, une vitesse d'accélérateur de 30 KV, un courant de tubes de 15 mA et avec une rotation de l'échantillon durant la mesure (angle : 3 à 80° [2 theta] ; à une vitesse de 0.05° [2 theta].s<sup>-1</sup>, la taille du pas étant de 0.1° ; préparation de l'échantillon avec une orientation préférentielle).

Bien entendu, les valeurs d'intensité peuvent varier en fonction de la préparation de l'échantillon, du montage et des instruments de mesure. La mesure en 2 theta peut également être affectée par les variations liées aux instruments de mesure, si bien que les pics correspondants peuvent varier de  $\pm 0,04^\circ$  à de  $\pm 0,2^\circ$  selon l'appareillage. Aussi, l'homme du métier appréciera de pouvoir disposer des distances réticulaires qui constituent des données

essentielles des spectres de diffraction. Les distances réticulaires sont calculées en utilisant la relation de Bragg [ $2d \sin \theta = n\lambda$ , dans laquelle  $d$  = la distance réticulaire (Å),  $\lambda$  = la longueur d'onde de la radiation de cuivre,  $\theta$  = l'angle de rotation du cristal (en degrés)] lorsque cette relation est satisfaite.

5

### ❖ EXEMPLES 1 À 10 : PRÉPARATION DE LA FORME I DU (-)-MODAFINIL

#### • Exemple 1 :

10 L'énantiomère L du modafinil a été solubilisé à reflux dans des solvants polaires : le méthanol, l'éthanol absolu, l'éthanol absolu contenant 3% d'eau, l'éthanol dénaturé au toluène (2.5%) et contenant 3% d'eau et l'eau, selon les conditions expérimentales détaillées dans le tableau 1.

Tableau 1

Solvant	Quantité de L-modafinil (g)	Volume de solvant (ml)	Rendement %
Méthanol	8,37	≤ 50	63
Ethanol absolu	7,85	115	56
Ethanol absolu + 3% d'eau	5	70	54
Ethanol dénaturé au toluène+ 3% d'eau	5	70	56
Eau	5	≥ 400	88

15

Après refroidissement rapide par trempe dans un bain d'eau et de glace pendant 30 minutes, le milieu a été filtré puis séché à l'étuve à 35°C. Le produit cristallisé a été identifié par son spectre de diffraction X sur poudre comme étant le polymorphe de forme I du L-énantiomère du modafinil.

20

#### • Exemple 2 : Recristallisation dans l'acétone

2 g de (-)-modafinil sont suspendues dans l'acétone (20 ml) dans un ballon tricol équipé d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'un agitateur. Le mélange est chauffé au reflux. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 mn à environ

25 56°C jusqu'à dissolution complète du (-)-modafinil. La solution est alors refroidie

lentement avec une vitesse de  $-0,5^{\circ}\text{C}/\text{mn}$  jusqu'à  $10^{\circ}\text{C}$  sous agitation. Le mélange réactionnel est filtré, et le solide obtenu est séché pour conduire à la forme I du (-)-modafinil identifié par son spectre de Diffraction X. Rendement 62%.

5

- *Exemple 3 : Recristallisation dans le méthanol*

1 g de (-)-modafinil est ajouté dans 7 ml de méthanol chauffé au reflux jusqu'à dissolution complète. Le mélange réactionnel est précipité en ajoutant 6 ml d'eau à  $1^{\circ}\text{C}$ . La suspension est maintenue sous agitation pendant 1 mn et  
10 ensuite filtrée sur un verre fritté (N° 3). Le solide isolé est séché pour conduire à la forme I du (-)-modafinil identifié par son spectre de Diffraction X. Rendement 55%.

- *Exemple 4 : Recristallisation dans le méthanol (2<sup>e</sup> exemple)*

15 2,5 g de (-)-modafinil sont ajoutés à 90 ml de méthanol chauffé au reflux jusqu'à dissolution complète du (-)-modafinil. La solution limpide est ajoutée à 200 ml d'eau à  $1^{\circ}\text{C}$  et laissée sans agitation pendant 10 mn. Le mélange réactionnel est filtré, et le solide récupéré est séché pour conduire à la forme I du (-)-modafinil identifié par son spectre de Diffraction X. Rendement 78%.

20

- *Exemple 5 : Recristallisation dans le dioxane 1-4*

Dans un ballon de 50 mL, on introduit 20 mL de dioxane 1-4 que l'on porte à reflux. 2 g de (-)-modafinil sont ajoutés afin d'obtenir la saturation; l'agitation est assurée par un barreau magnétique (300 Tr/min). L'ensemble est refroidi après  
25 solubilisation totale du (-)-modafinil avec une rampe de refroidissement de  $-0,5^{\circ}\text{C}/\text{min}$  jusqu'à  $20^{\circ}\text{C}$ . Les cristaux obtenus sont filtrés sur verre fritté et identifiés comme étant de la forme I par son spectre de Diffraction X. Rendement 51%.

- 30 • *Exemple 6 : Recristallisation dans un mélange d'ortho, méta et para xylène*

Dans un ballon de 250 mL, 180 mL d'un mélange d'ortho, méta et para xylène sont introduits et portés à reflux. 0.5 g de (-)-modafinil sont ajoutés afin d'obtenir la saturation; l'agitation est assurée par un barreau magnétique (300 Tr/min). L'ensemble est refroidi après solubilisation totale du (-)-modafinil avec

une rampe de refroidissement de  $-0,5^{\circ}\text{C}/\text{min}$  jusqu'à  $15^{\circ}\text{C}$ . Les cristaux obtenus sont filtrés sur verre fritté et identifiés comme étant de la forme I par son spectre de Diffraction X. Rendement 26%.

5 • *Exemple 7 : Recristallisation dans l'acétate d'éthyle*

Dans un ballon de 250 mL, on introduit 100 mL d'acétate d'éthyle que l'on porte à reflux; 2 g de (-)-modafinil sont ajoutés afin d'obtenir la saturation; l'agitation est assurée par un barreau magnétique (300 Tr/min). L'ensemble est refroidi après solubilisation totale du (-)-modafinil avec une rampe de  
10 refroidissement de  $-0,5^{\circ}\text{C}/\text{mn}$  jusqu'à  $20^{\circ}\text{C}$ . Les cristaux obtenus sont filtrés sur verre fritté et identifiés comme étant de la forme I par son spectre de Diffraction X. Rendement 66%.

• *Exemple 8 : à partir d'autre forme polymorphique*

15 Les CRL40982 forme IV (0,5 g) et CRL40982 forme II (0,5 g) donnent la forme I par chauffage à  $100^{\circ}\text{C}$ .

De plus, la forme I pure du (-)- modafinil peut-être préparée par réemitage d'un mélange de (-)-modafinil forme I (0.5g) et forme II (0.5g) et forme III (0.5g) dans l'acétone (20ml) pendant un temps suffisant pour obtenir une transformation  
20 complète (3 jours).

Dans les deux procédures, la forme I a été identifiée par son spectre de diffraction X obtenu sur poudre.

• *Exemple 9 : à partir du solvate d'acétonitrile*

25 1 g de solvate d'acétonitrile de (-)-modafinil chauffé à  $100^{\circ}\text{C}$  pendant 8 H se transforme en un solide blanc identifié comme étant du (-)-modafinil forme I par son spectre de diffraction X sur poudre.

• *Exemple 10 : à partir du solvate de carbonate de monodiméthyle*

30 1 g de solvate carbonate de monodiméthyl de (-)-modafinil chauffé à  $110^{\circ}\text{C}$  pendant 16 H se transforme en un solide blanc identifié comme étant du (-)-modafinil forme I par son spectre de diffraction X sur poudre.

❖ EXEMPLES 11 À 12: PRÉPARATION DE LA FORME II (CRL 40982 FORME II) DU (-)-MODAFINIL

• *Exemple 11 par refroidissement rapide*

- 5 L'énantiomère L du modafinil a été solubilisé à reflux dans des solvants: l'acétate d'éthyle, l'isopropanol, le n-propanol et l'éthanol dénaturé au toluène (2.5%), selon les conditions expérimentales détaillées dans le tableau 2.

Tableau 2

Solvant	Quantité de l-modafinil (g)	Volume de solvant (ml)	Rendement %
Acétate d'éthyle	6,33	385	53
Isopropanol	8	110	69
n-propanol	7,85	65	70
Ethanol dénaturé au toluène (2,5 %)	5	80	54

10

- Après refroidissement par trempe dans un bain d'eau et de glace pendant 30 minutes, le milieu a été filtré puis séché à l'étuve à 35°C. Dans chaque procédure expérimentale, le produit cristallisé a été identifié par son spectre de diffraction X sur poudre comme étant le polymorphe de forme II (CRL40982  
15 forme II) du l-énantiomère du modafinil.

• *Exemple 12 : par refroidissement dans l'isopropanol*

- Dans un ballon de 250 mL, on introduit 100 mL d'Isopropanol que l'on porte à reflux puis 3 g de (-)-modafinil sont ajoutés afin d'obtenir la saturation, le  
20 mélange est agité à l'aide d'un barreau magnétique (300 Tr/min). Après solubilisation totale du (-)-modafinil, la solution est refroidie lentement jusqu'à 20°C avec une rampe de refroidissement de -0,5°C/min. Les cristaux obtenus sont filtrés sur verre fritté. Le produit cristallisé a été identifié par son spectre de diffraction X sur poudre comme étant le polymorphe de forme II (CRL40982  
25 forme II) du l-énantiomère du modafinil. Rendement 42%.

❖ EXEMPLE 13 : PRÉPARATION DE LA FORME III (CRL 40982 FORME III) DU (-)-MODAFINIL

• *Exemple 13 : par refroidissement lent dans l'acétone*

- 5 L'énantiomère I du modafinil (5 g) est solubilisé à reflux dans 90 ml d'acétone. Après refroidissement rapide par trempe dans un bain d'eau et de glace pendant 30 minutes, le milieu est filtré puis séché à l'étuve à 35°C. Le produit cristallisé a été identifié par son spectre de diffraction X sur poudre comme étant le polymorphe de forme III du I-énantiomère du modafinil.
- 10 Rendement 61%.

❖ EXEMPLES 14 À 16 : PRÉPARATION DE LA FORME IV (CRL 40982 FORME IV) DU (-)-MODAFINIL

15

• *Exemple 14 : Recristallisation dans le Chloroforme*

- Dans un ballon de 50 mL, on introduit 20 mL de Chloroforme que l'on porte à reflux. 1,5 g de (-)-modafinil sont ajoutés afin d'obtenir la saturation; l'agitation est assurée par un barreau magnétique (300 Tr/min). L'ensemble est refroidi
- 20 lentement après solubilisation totale du (-)-modafinil avec une rampe de refroidissement de -0,5°C/min jusqu'à 20°C. Les cristaux obtenus sont filtrés sur verre fritté identifié comme étant du (-)-modafinil forme IV par son spectre de diffraction X sur poudre.

25 • *Exemple 15 : Recristallisation dans la méthyléthylcétone*

- Dans un ballon de 250 mL, on introduit 100 mL de méthyléthylcétone que l'on porte à reflux. 2 g de (-)-modafinil sont ajoutés afin d'obtenir la saturation; l'agitation est assurée par un barreau magnétique (300 Tr/min). L'ensemble est refroidi lentement après solubilisation totale du (-)-modafinil avec une rampe de
- 30 refroidissement de -0,5°C/min jusqu'à 20°C. Les cristaux obtenus sont filtrés sur verre fritté et identifié comme étant du (-)-modafinil forme IV par son spectre de diffraction X sur poudre.

• *Exemple 16 : Recristallisation dans le tétrahydrofuranne*

Dans un ballon de 50 mL, on introduit 20 mL de tétrahydrofuranne que l'on porte à reflux. 1 g de (-)-modafinil sont ajoutés afin d'obtenir la saturation; l'agitation est assurée par un barreau magnétique (300 Tr/min). L'ensemble est refroidi lentement après solubilisation totale du (-)-modafinil avec une rampe de refroidissement de  $-0,5^{\circ}\text{C}/\text{min}$  jusqu'à  $10^{\circ}\text{C}$ . Les cristaux obtenus sont filtrés sur verre fritté et identifié comme étant du (-)-modafinil forme IV par son spectre de diffraction X sur poudre.

10

❖ EXEMPLE 17 A 18 : PRÉPARATION DES SOLVATES DU (-)-MODAFINIL

• *Exemple 17 : Préparation du solvate de diméthylcarbonate du (-)-modafinil*

15 2 g de (-)-modafinil sont ajoutés à 20 ml de diméthylcarbonate et chauffés au reflux. Le mélange réactionnel est agité pendant 10 mn jusqu'à la dissolution complète du (-)-modafinil. La solution est refroidie lentement ( $-0,5^{\circ}\text{C}/\text{mn}$ ) jusqu'à  $10^{\circ}\text{C}$  sous agitation. Le mélange réactionnel est ensuite filtré sur un verre fritté (N° 3). L'analyse du solvate de modafinil diméthylcarbonate montre une masse

20 d'environ 24 % en partant d'environ  $50^{\circ}\text{C}$  jusqu'à  $110^{\circ}\text{C}$ . La stoechiométrie du solvate de diméthylcarbonate est donc 1-1. Il s'agit donc d'un solvate vrai, identifié comme étant le solvate de diméthylcarbonate du (-)-modafinil par son spectre de diffraction X sur poudre. Rendement 88%.

25 • *Exemple 18 : Préparation du solvate d'acétonitrile du (-)-modafinil*

Des cristaux de (-)-modafinil de forme polymorphique I sont suspendus dans de l'acétonitrile pendant 3 jours à  $20^{\circ}\text{C}$ . Le solide récupéré est identifié comme un solvate d'acétonitrile par diffraction aux rayons X. Le solvate correspond à un solvate vrai de stoechiométrie : 1-1. identifié comme étant le solvate d'acétonitrile

30 du (-)-modafinil par son spectre de diffraction X sur poudre. Rendement 92%.

❖ EXEMPLES 19 À 23 : RÉOLUTION DE L'ACIDE (±) MODAFINIQUE PAR CRISTALLISATION PRÉFÉRENTIELLE

5 • Selon la méthode AS3PC dans l'éthanol

- Conditions liées aux équilibres
- Solubilité dans l'éthanol du mélange racémique :

Température (°C)	10,0	20,0	30,0
Solubilité massique (%)	3,0	4,1	5,96

- 10
- Solubilité de l'antipode pur (+) = 1,99 % à 20°C ; rapport  $\alpha = 2,06$
  - Coordonnées du point L = Concentration : 5,96 % ; température : 30°C

- Evolution de  $T_{HOMO}$  avec l'excès énantiomérique = (mélange racémique / (solvant + mélange racémique)) = 5,96 % = constante

15

Excès énantiomérique	0	3,94	7,66	11,1
$T_{HOMO}$ (°C)	$T_L = 30$	32,4	34,5	36,3

- Conditions liées à la cinétique

20 En ajustant  $T_B$  plus proche de  $T_L$ , environ 40 % de la récolte finale sous forme de fins cristaux peut être ainsi obtenue au début de l'expérience, il ne reste donc plus que 60 % de la masse finale attendue à produire. Cette opération est aisée à réaliser lorsque le rapport Z est suffisamment élevé (supérieur ou égal à 0.8 par pourcentage d'excès énantiomérique).

Dans le cas de l'acide modafinique, la cristallisation s'opère correctement.

$$Z = \left[ \frac{d(T_{HOMO})}{de.e} \right]_{(\pm)\text{constante}} = Z = \left[ \frac{d(T_{HOMO})}{de.e} \right]_{T_L\text{constante}} = \frac{5}{9}$$

25 Température  $T_{B1} = 33,5^\circ\text{C}$  et  $T_{B2} = 31,5^\circ\text{C}$ .

Température  $T_F = 17^\circ\text{C}$ .

Loi de refroidissement =  $T = f(t)$



Température (°C)	33,5	17	17
t (min)	0	60	T Filtration

Loi de refroidissement de type I

Température (°C)	31,5	17	17
t (min)	0	60	T Filtration

5

Loi de refroidissement de type II

Dans les deux cas de figure, à partir de TB1 ou de TB2, la loi de refroidissement est un segment linéaire :

10  $T_1 = 33,5 - 0,275 t$  (Type I)

$T_2 = 31,5 - 0,24167 t$  (Type 2)

suivie d'un plateau à 17°C.

- Exemple 19 : Résolution de l'acide (±)-modafinique par la méthode AS3PC à l'échelle 35 cc

15

- Conditions initiales

Excès énantiomérique = 11%

Masse de solvant	Masse (±) (g)	Masse (+) (g)	Loi de refroidissement
38,38	2,43	0,3	Type 1

Durée du palier à  $T_{B1}$  ou à  $T_{B2}$  = 30 minutes.

20

Vitesse d'agitation = 200 tr/mn

- Résultats

N°	Masse d'antipode pur (g)	Pureté optique (%)
1	0,61	(+) 90,7
2	0,65	(-) 89,4
3	0,68	(+) 90,5
4	0,64	(-) 90,6
5	0,65	(+) 88,8

6	0,72	(-) 91,5
7	0,71	(+) 92,8

- Masse moyenne des cristaux d'antipode pur = 0,66 g
- Pureté optique moyenne = 90,6 %

5

- Exemple 20 : Résolution de l'acide ( $\pm$ ) modafinique par la méthode de l'AS3PC à l'échelle de 400 cc

- Conditions initiales

Excès énantiomérique initial = 11 %

Masse de solvant	Masse ( $\pm$ ) (g)	Masse (+) (g)	Loi de refroidissement
511	32,42	3,99	Type I

10

Vitesse d'agitation = 200 tr/mn

- Résultats

N°	Masse d'antipode pur (g)	Pureté optique (%)
1	8,41	(+) 89,4
2	8,69	(-) 90,7
3	8,57	(+) 89,8

15

- Masse moyenne des cristaux d'antipode pur = 8,55 g
- Pureté optique moyenne = 89,63%

- Exemple 21 : Résolution de l'acide ( $\pm$ ) modafinique par la méthode de l'AS3PC à l'échelle de 2 litres

- Conditions initiales

20

Excès énantiomérique initial = 11,1 %

Masse de solvant	Masse ( $\pm$ ) (g)	Masse (+) (g)	Loi de refroidissement
1874	118,4	14,84	Type I

- Résultats

N°	Masse d'antipode pur (g)	Pureté optique (%)
1	32,1	(+) 89,1
2	32,3	(-) 90,3
3	32,5	(+) 91,2
4	32,9	(-) 89,7
5	33,1	(+) 90,3
6	32,7	(-) 90,7
7	32,9	(+) 90,6

- Masse moyenne des cristaux d'antipode pur = 32,6 g

5 - Pureté optique moyenne = 90,3 %

- Exemple 22 : Résolution de l'acide ( $\pm$ ) modafinique par la méthode de l'AS3PC à l'échelle de 10 litres

- Conditions initiales

10 Excès énantiomérique initial = 11,7%

Masse de solvant	Masse ( $\pm$ ) (g)	Masse (+) (g)	Loi de refroidissement
6481	408	51,32	Type I ou II

Vitesse d'agitation = 200 rpm durant tout le procédé avec un mobile d'agitation Impeller®

15 • Résultats

N°	Masse d'antipode pur (g)	Pureté optique (%)	Durée d'un cycle	Loi de refroidissement
1	(+) 121,9	90,5	103	I
2	(-) 121,1	92,2	104	I
3	(+) 137,6	91,3	83	II
4	(-) 134,7	90,8	84	II
5	(+) 135,1	90,6	83	II
6	(-) 134,5	91,2	82	II

- Masse moyenne des cristaux d'antipode pur = 130,8 g
- Pureté optique moyenne = 89,9 %

5 - Selon la méthode SIPC dans l'éthanol

Conditions liées aux équilibres (voir méthode AS3PC)

- *Exemple 23 : Résolution de l'acide ( $\pm$ ) modafinique par la méthode SIPC à l'échelle de 2 litres avec ensemencement en fin de refroidissement*

10 • Conditions initiales

Excès énantiomérique initial = 11,8 %

Température pour laquelle le mélange de départ est une solution homogène

$T_D = 40^\circ\text{C}$ .

Masse de solvant	Masse ( $\pm$ ) (g)	Masse (+) (g)	Loi de refroidissement
1874	118,4	14,84	20 mn de $40^\circ\text{C}$ à $17^\circ\text{C}$ = température d'ensemencement

15

- Temps (palier) à  $T_F$  avant l'introduction des germes = 0 minute
- Masse des germes = 1%
- Temps de cristallisation = refroidissement le plus rapide possible par trempé

20 Vitesse d'agitation = 200 rpm tout au long du procédé avec un mobile d'agitation Impeller®.

• Résultats

N°	Masse d'antipode pur (g)	Pureté optique (%)
1	30,9	(+) 90,4
2	31,5	(-) 90,7
3	31,3	(+) 91,4
4	31,2	(-) 90,9
5	31,6	(+) 91,5

- Masse moyenne des cristaux d'antipode pur = 31,28 g
- Pureté optique moyenne = 91 %

5 • *Exemple 24 : Résolution de l'acide ( $\pm$ )-modafinique par la méthode S3PC à l'échelle 2 litres avec ensemencement pendant le refroidissement*

- Excès énantiomérique initial : 11,14 %

Masse de solvant	Masse ( $\pm$ ) (g)	Masse (+) (g)	Loi de refroidissement
1874	118,4	14,84	20 mn de 40°C à 17°C

- 10
- Température d'ensemencement = 29°C
  - Masse des germes = 1%
  - Temps de cristallisation = refroidissement le plus rapide possible par trempé

Vitesse d'agitation = 200 rpm tout au long du procédé avec un mobile d'agitation

15 Impeller®.

• Résultats

N°	Masse	Pureté optique (%) avant purification
1	25,2	(+) 84,5
2	24,9	(-) 85,6
3	25,6	(+) 84,6
4	25,2	(-) 85,3
5	24,9	(+) 85,8

- 20
- Masse moyenne des cristaux d'antipodes purs = 25,2 g
  - Pureté optique moyenne = 85,2 %

❖ EXEMPLES 25 À 27 : CONVERSION DES ÉNANTIOMÈRES OPTIQUES  
DE L'ACIDE MODAFINIQUE EN ESTER D'ALKYLE

Cette étape est illustrée par la mise en œuvre de l'acide (-)-modafinique.

5

Exemples 25 à 26 : Estérification de l'acide (-)-modafinique

• *Exemple 25 : en présence de diméthylsulfate*

Dans un ballon de 10 litres, on charge 3,3 litres d'acétone, 0,6 litre d'eau,  
10 349 g de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3,29 moles), 451 g d'acide (-)-modafinique (1,64 moles) et on  
chauffe pour atteindre le reflux. On coule alors en une demi-heure 330 ml de  
diméthylsulfate (3,29 moles). On prolonge le reflux une heure et on laisse ensuite  
revenir à l'ambiante en 20 heures.

On coule alors le milieu sur 6,6 kg de glace. La cristallisation est  
15 immédiate et après 3 heures d'agitation additionnelle une filtration livre un  
précipité blanc qui est lavé dans 6 litres d'eau.

On réempâte ensuite ce produit avec 6 litres d'eau et on filtre à nouveau.  
Le précipité est séché sous vide à 35°C et on obtient ainsi 436,3 g d'ester  
méthylique (Rendement = 92,3 %).

20

• *Exemple 26 : en présence de chloroformiate de méthyle*

Dans 450 ml de méthanol, on introduit 100 g d'acide (-)-modafinique (0,36  
mole) et 21,6 ml de triéthylamine (0,36 mole). Sur la solution obtenue après  
dissolution du sel, on coule progressivement 30 ml de chloroformiate de méthyl  
25 (0,36 mole).

La coulée se fait en 15 mn en passant de 28°C à 35°C (dégagement de  
 $\text{CO}_2$ ). On laisse agiter 2 heures et on jette sur de la glace pilée + eau (500 g / 500  
ml).

L'ester cristallise ; après filtration et séchage, on obtient 94,5 g d'ester.  
30 (Rendement = 90,1 %).

- *Exemple 27 : Ammonolyse de l'ester d'alkyle de l'acide modafinique optiquement actif*

Dans un réacteur double enveloppe de 4 litres, on charge 1,63 litre de méthanol dénaturé au toluène, 0,1 litre d'eau et 425,1 g d'ester méthylique (1,474 moles).

On amène la température à 30°C et on commence le barbotage d'ammoniac en régulant à cette température. Cette opération dure 1h45 et la masse d'ammoniac introduite est de 200 g. On maintient l'agitation pendant 21h30, puis on refroidit en plaçant la consigne à 0°C.

Le milieu est alors filtré sur verre fritté N°3 et on obtient 57,2 g de premier jet et un filtrat que l'on évapore à sec. Le résidu est repris par 1,2 litre d'éthanol dénaturé au toluène et après filtration on obtient un deuxième jet de 308,6 g.

#### *Première cristallisation :*

Les deux jets sont joints et recristallisés dans 1,83 litre d'éthanol dénaturé au toluène. Une filtration à chaud livre un filtrat qui, par refroidissement, donne un produit que l'on filtre et sèche sous vide à 30°C. On obtient 162,2 g de produit blanc.

#### *Deuxième cristallisation :*

On mélange ces 162,2 g avec 810 ml d'éthanol dénaturé toluène et on chauffe à reflux pour avoir une dissolution complète. On laisse ensuite cristalliser en glaçant puis on filtre sur verre fritté N°4 et on sèche sous vide à 30°C. On obtient 147,3 g de (-)-modafinil (CRL 40982).

Rendement = 36,6 %.

#### *Caractéristiques :*

Pouvoir rotatoire = - 18,6 (Solution à 4,9 % dans le méthanol)

Point de fusion = 163°C

## Exemples 28 à 29 : Structures cristallines

### • Exemple 28 : Structure de l'acide modafinique

Des cristaux du modafinil ont été obtenus dans l'acétone. Cette phase a les

5 caractéristiques suivantes :

- Hexagonal  $P3_1$  ou  $P3_2$  suivant l'énantiomère, le modafinil est donc un conglomérat ;
- $a = 9,55$ ,  $b = 9,55$ ,  $c = 13,14$  Å
- $\alpha = 90.000$ ,  $\beta = 90.000$ ,  $\gamma = 120.000^\circ$

10 Les intensités diffractées ont été mesurées à l'aide d'un diffractomètre automatique SMART APEX (Bruker) à  $20^\circ\text{C}$ .

La structure a été résolue avec la suite de logiciels Saintplus, Sadabs, Shelxs.

15 Il est à souligner le caractère inusuel de ce groupe d'espace pour les molécules chirales organiques.

Dans la maille cristalline, le motif se répète trois fois, soit encore  $Z = 1$ . Ces molécules sont reliées entre elles par des liaisons hydrogène, via les fonctions acide et sulfoxide. On peut remarquer que les interactions les plus fortes (les liaisons hydrogène) s'enroulent autour de l'axe hélicoïdal ternaire suivant la

20 direction cristallographique  $z$ .

### • Exemple 29 : Structure du (-) et (+)-modafinil forme I

La structure cristalline du (+) modafinil de forme I, identifiée comme identique à celle du (-) modafinil forme I, a été déterminée. Elle possède les

25 caractéristiques suivantes :

- Système cristallin = monoclinique ;
- Groupe d'espace =  $P2_1$
- $a = 5.6938$ ,  $b = 26.5024$ ,  $c = 9.3346$  Å
- $\beta = 105.970^\circ$

30 Les intensités diffractées ont été mesurées à l'aide d'un diffractomètre automatique SMART APEX (Bruker) à  $20^\circ\text{C}$ .



## REVENDEICATIONS

1. Procédé de préparation de formes cristallines des énantiomères optiques du modafinil, comprenant les étapes suivantes :

- i) dissoudre l'un des énantiomères optiques du modafinil dans un solvant autre que l'éthanol ;
- ii) cristalliser l'énantiomère du modafinil ;
- iii) récupérer la forme cristalline de l'énantiomère du modafinil ainsi obtenue.

2. Procédé de préparation selon la revendication 1, dans lequel l'énantiomère du modafinil est l'énantiomère lévogyre.

3. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, dans lequel la forme cristalline obtenue est une forme polymorphique.

4. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, dans lequel la cristallisation est réalisée dans des conditions cinétiques ou thermodynamiques.

5. Procédé de préparation selon la revendication 4, dans lequel la cristallisation est réalisée par précipitation, éventuellement en présence de germes de cristaux de la forme cristalline désirée.

6. Procédé de préparation selon la revendication 4, dans lequel la cristallisation consiste en un refroidissement de la solution obtenue à l'étape i).

7. Procédé selon la revendication 6, dans lequel le refroidissement est lent.

8. Procédé selon la revendication 6, dans lequel le refroidissement est rapide.

9. Procédé selon les revendications 3 et 7, dans lequel le solvant mis en œuvre à l'étape i) est choisi parmi l'acétone, le dioxanne 1-4, l'acétate d'éthyle, l'ortho, méta ou paraxylène, ou un mélange d'ortho, méta et/ou paraxylène, la forme polymorphique ainsi obtenue étant alors désignée Forme I.

10. Procédé selon les revendications 3 et 8, dans lequel le solvant mis en œuvre à l'étape i) est choisi parmi le méthanol, l'eau ou les mélanges alcools/eau, la forme cristalline alors obtenue étant désignée Forme I.

5

11. Procédé selon les revendications 3 et 8, dans lequel le solvant mis en œuvre à l'étape i) est l'isopropanol, le n-propanol, l'acétate d'éthyle ou de l'éthanol dénaturé au toluène, la forme polymorphique ainsi obtenue étant désignée Forme II.

10

12. Procédé selon les revendications 3 et 7, dans lequel le solvant mis en œuvre à l'étape i) est l'isopropanol, la forme polymorphique ainsi obtenue étant désignée Forme II.

15

13. Procédé selon les revendications 3 et 8, dans lequel le solvant mis en œuvre à l'étape i) est l'acétone, la forme polymorphique ainsi obtenue étant désignée Forme III.

20

14. Procédé selon les revendications 3 et 7, dans lequel le solvant mis en œuvre à l'étape i) est choisi parmi le tétrahydrofuranne, le chloroforme, la méthyl-éthylcétone, la forme polymorphique ainsi obtenue étant désignée Forme IV.

15. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, dans lequel la forme cristalline obtenue est un solvate.

25

16. Procédé selon les revendications 7 et 15, dans lequel le solvant mis en œuvre à l'étape i) est le diméthylcarbonate, le solvate ainsi obtenu étant désigné solvate de diméthylcarbonate.

30

17. Forme polymorphique de l'énantiomère lévogyre du modafinil désignée Forme II, caractérisée en ce qu'elle produit un spectre de diffraction X comprenant des raies d'intensité aux distances réticulaires : 8,54 ; 7,57 ; 7,44 ; 4,56 ; 3,78 ; 3,71 (Å).

18. Forme polymorphique selon la revendication 17, caractérisée en ce qu'elle produit un spectre de diffraction X comprenant des raies d'intensité aux distances réticulaires : 11,33 ; 8,54 ; 7,57 ; 7,44 ; 5,67 ; 5,33 ; 4,83 ; 4,59 ; 4,56 ; 4,45 ; 4,05 ; 3,88 ; 3,78 ; 3,71 ; 3,34 ; 2,83 ; 2,53 (Å).

5

19. Forme polymorphique de l'énantiomère lévogyre du modafinil désignée Forme III, caractérisée en ce qu'elle produit un spectre de diffraction X comprenant des raies d'intensité aux distances réticulaires : 12,28 ; 8,54 ; 5,01 ; 4,10 ; 3,97 ; 3,20 (Å).

10

20. Forme polymorphique selon la revendication 19, caractérisée en ce qu'elle produit un spectre de diffraction X comprenant des raies d'intensité aux distances réticulaires : 13,40 ; 12,28 ; 8,54 ; 7,32 ; 6,17 ; 5,11 ; 5,01 ; 4,65 ; 4,60 ; 4,48 ; 4,44 ; 4,27 ; 4,19 ; 4,10 ; 4,02 ; 3,97 ; 3,83 ; 3,66 ; 3,54 ; 3,42 ; 3,20 ; 2,91 ; 2,58 (Å).

15

21. Forme polymorphique de l'énantiomère lévogyre du modafinil désignée Forme IV, caractérisée en ce qu'elle produit un spectre de diffraction X comprenant des raies d'intensité aux distances réticulaires : 12,38 ; 8,58 ; 7,34 ; 5,00 ; 4,09.

20

22. Forme polymorphique selon la revendication 21, caractérisée en ce qu'elle produit un spectre de diffraction X comprenant des raies d'intensité aux distances réticulaires : 13,88 ; 12,38 ; 10,27 ; 8,58 ; 7,34 ; 6,16 ; 5,660 ; 5,120 ; 5,00 ; 4,64 ; 4,48 ; 4,26 ; 4,18 ; 4,09 ; 3,82 ; 3,66 ; 3,53 ; 3,42 ; 3,28 ; 3,20.

25

23. Solvate de diméthylcarbonate de l'énantiomère lévogyre du modafinil, caractérisé en ce qu'il produit un spectre de diffraction X comprenant des raies d'intensité aux distances réticulaires : 12,31 ; 9,69 ; 9,09 ; 8,54 ; 7,27 ; 6,21 ; 5,45 ; 5,10 ; 5,00 ; 4,83 ; 4,63 ; 4,46 ; 4,22 ; 4,13 ; 4,09 ; 3,78 ; 3,62 ; 3,53 ; 3,42 ; 3,32 ; 3,24 ; 3,21 ; 3,10 (Å).

30

24. Procédé de conversion d'une première forme cristalline d'un des énantiomères du modafinil en une deuxième forme cristalline dudit énantiomère, distincte de la première, ledit procédé comprenant les étapes suivantes :

- i) suspendre ladite première forme cristalline dudit énantiomère du modafinil dans un solvant adapté ; et
- ii) récupérer ladite deuxième forme cristalline obtenue.

25. Procédé selon la revendication 24, dans lequel l'énantiomère mis en œuvre est le (-)-modafinil.

26. Procédé selon la revendication 25, dans lequel la première forme cristalline est la forme I.

27. Procédé selon la revendication 26, dans lequel le solvant mis en œuvre à l'étape ii) est l'acétonitrile, ce par quoi on obtient un solvate d'acétonitrile.

28. Solvate d'acétonitrile de l'énantiomère (-)-modafinil, caractérisé en ce qu'il produit un spectre de diffraction X comprenant des raies d'intensité aux distances réticulaires : 16,17 ; 14,14 ; 12,32 ; 10,66 ; 9,79 ; 9,29 ; 8,54 ; 8,15 ; 7,80 ; 7,09 ; 6,31 ; 5,83 ; 5,62 ; 5,41 ; 5,10 ; 4,90 ; 4,66 ; 4,58 ; 4,46 ; 4,33 ; 4,20 ; 4,02 ; 3,92 ; 3,835 ; 3,72 ; 3,60 ; 3,57 ; 3,45 ; 3,33 ; 3,24 ; 3,19 ; 3,09 ; 3,03.

29. Procédé de préparation du modafinil optiquement actif à partir de l'acide modafinique, comprenant les étapes suivantes :

- i) réaliser un dédoublement des deux énantiomères optiques de l'acide ( $\pm$ ) modafinique et récupérer au moins un des énantiomères ;
- ii) mettre en contact l'un des deux énantiomères obtenus avec un haloformiate d'alkyle inférieur en présence d'alcool et d'une base organique ;
- iii) récupérer le produit obtenu ;
- iv) convertir l'ester obtenu en amide ;
- v) récupérer le produit obtenu à l'étape iv).

30. Procédé selon la revendication 29, dans lequel l'haloformiate est un chloroformiate d'alkyle inférieur.

31. Procédé selon la revendication 30, dans lequel le chloroformiate d'alkyle inférieur est le chloroformiate de méthyle.

32. Procédé selon l'une quelconque des revendications 29 à 31, dans lequel la base mise en œuvre à l'étape ii) est choisi parmi la triéthylamine, la diisopropylamine, la diéthyl-méthylamine, DBU.

10

33. Procédé selon l'une quelconque des revendications 29 à 32, dans lequel le solvant mis en œuvre à l'étape ii) est un alcool aliphatique inférieur, de préférence le méthanol.

34. Procédé selon l'une quelconque des revendications 29 à 33, dans lequel le solvant mis en œuvre à l'étape iv) est un alcool aliphatique inférieur, de préférence le méthanol.

35. Procédé selon l'une quelconque des revendications 29 à 34, dans lequel le dédoublement des énantiomères optiques de l'acide ( $\pm$ ) modafinique à l'étape i) est réalisé selon un procédé de cristallisation préférentielle.

36. Procédé selon la revendication 35, dans lequel le procédé de dédoublement des deux énantiomères optiques de l'acide ( $\pm$ ) modafinique ou des sels de celui-ci est un procédéensemencé, ledit procédé comprenant les étapes suivantes :

a) homogénéiser à une température  $T_D$  un ensemble composé du mélange racémique de cristaux sous forme de conglomerat, du premier énantiomère de l'acide modafinique et de solvant, dont le point figuratif E, défini par les variables concentration et température  $T_D$ , se trouve dans le domaine monophasé de la solution diluée ;

- b) refroidir rapidement la solution préparée à l'étape a) initialement à la température  $T_D$  jusqu'à la température  $T_F$  ;
- c) ensemercer la solution de l'étape b) en cours ou à la fin du refroidissement ( $T_F$ ) en germes très purs du premier énantiomère ;
- 5 d) récolter les cristaux du premier énantiomère ;
- e) additionner aux liqueurs-mères résultant de la récolte réalisée à l'étape d) le mélange racémique de cristaux sous forme de conglomerat, et homogénéiser le nouvel ensemble en chauffant à une température  $T_D$ , de sorte que le point figuratif  $E'$  soit
- 10 symétrique de  $E$  par rapport au plan de mélange racémique du système solvant, antipode (-), antipode (+), ledit point  $E'$  se situant dans le domaine monophasé de la solution diluée ;
- f) refroidir rapidement la solution obtenue à l'étape e) initialement à la température  $T_D$ , jusqu'à la température  $T_F$  ;
- 15 g) ensemercer la solution obtenue à l'étape f) en germes très purs du second énantiomère ;
- h) récolter les cristaux du second énantiomère ;
- i) additionner aux liqueurs-mères résultant de la récolte cristalline réalisée à l'étape h) le mélange racémique sous forme de
- 20 conglomerat de cristaux et homogénéiser le nouvel ensemble en chauffant à une température  $T_D$  pour obtenir une composition identique à celle de l'ensemble du point figuratif  $E$  initial ;
- j) répéter les étapes a), b), c), d), e), f), h) et j) pour obtenir successivement le premier puis le second des deux énantiomères.

25

37. Procédé selon la revendication 35, dans lequel le procédé de dédoublement des deux énantiomères optiques de l'acide ( $\pm$ ) modafinique ou des sels de celui-ci par cristallisation préférentielle est un procédé auto-ensemencé AS3PC, ledit procédé comprenant les étapes suivantes :

30

- a) réaliser un ensemble composé du mélange racémique de cristaux sous forme de conglomerat, du premier énantiomère de l'acide modafinique et de solvant, dont le point figuratif  $E$ , défini par les variables concentration et

température  $T_B$ , se situe dans le domaine biphasé de l'énantiomère en excès, et est en équilibre avec sa solution saturée ;

- 5 b) appliquer une loi de programmation du refroidissement de la température au mélange biphasé préparé à l'étape a), ladite loi de programmation étant telle que les liqueurs-mères gardent une faible sursaturation qui privilégie la croissance de l'énantiomère présent sous forme de cristaux, tout en interdisant la nucléation spontanée du second énantiomère présent dans la solution ;
- 10 c) adapter pendant toute la durée de la croissance cristalline de l'étape b) une vitesse d'agitation légèrement croissante en fonction du temps, de façon à ce que celle-ci soit à tout moment suffisamment lente pour favoriser une croissance du premier énantiomère en évitant de générer des forces de striction trop importantes provoquant une nucléation non maîtrisée et suffisamment rapide pour réaliser une suspension homogène et un renouvellement rapide de la liqueur-mère autour de chaque cristallite
- 15 du premier énantiomère ;
- d) récolter les cristaux du premier énantiomère ;
- e) additionner aux liqueurs-mères résultant de la récolte réalisée à l'étape d) le mélange racémique de cristaux sous forme de conglomerat, et porter le
- 20 nouvel ensemble à un palier de température  $T_B$  pendant la durée nécessaire à l'obtention de l'équilibre thermodynamique, de sorte que le point figuratif  $E'$  soit symétrique de  $E$  par rapport au plan des mélanges racémiques du système solvant, antipode (-), antipode (+), ledit point  $E'$  se situant dans le domaine biphasé du second énantiomère en excès et en
- 25 équilibre avec sa solution saturée ;
- f) appliquer la même loi de programmation du refroidissement qu'à l'étape b) au mélange biphasé préparé à l'étape e) contenant le second énantiomère, de sorte que les liqueurs-mères gardent une faible sursaturation pendant la cristallisation afin de privilégier la croissance de
- 30 l'énantiomère présent sous forme de cristaux tout en interdisant la nucléation spontanée du premier énantiomère présent dans la solution ;
- g) adapter, pendant toute la durée de la croissance cristalline de l'étape f), une vitesse d'agitation légèrement croissante en fonction du temps, de

façon à ce que celle-ci soit, à tout moment, suffisamment lente pour favoriser la croissance du second énantiomère en évitant de générer des forces de striction trop importantes provoquant une nucléation non maîtrisée, et suffisamment rapide pour obtenir une suspension homogène et un renouvellement rapide de la liqueur-mère autour de chaque cristallite du second énantiomère ;

- h) récolter les cristaux du second énantiomère ;
- i) additionner aux liqueurs-mères résultant de la récolte cristalline réalisée à l'étape g) le mélange racémique de cristaux sous forme de conglomerat pour obtenir un ensemble dont la composition est identique à celle de l'ensemble E initial ;
- j) répéter les étapes a), b), c), d), e), f) g), h) et i) pour obtenir successivement le premier puis le second des deux énantiomères.

38. Procédé selon la revendication 37, caractérisé en ce qu'à l'étape a) le choix du ou des solvants et de la gamme de température de travail sont définis de façon à avoir simultanément :

- des antipodes qui réalisent un conglomerat et dont l'éventuel racémate est métastable dans la gamme de température de travail ;
- des liqueurs suffisamment concentrées mais de faible viscosité et de faible tension de vapeur ;
- une absence de solvolysse et de racémisation ;
- une stabilité des solvates si ceux-ci sont présents à l'équilibre et s'il s'agit d'énantiomères dédoublables.

25

39. Procédé selon l'une quelconque des revendications 37 à 38, caractérisé en ce qu'aux étapes (a) et (e) la température  $T_B$  est supérieure à la température  $T_L$  d'homogénéisation de la quantité de mélange racémique contenue dans la suspension initiale, et en ce que, à partir de la courbe de variation de  $T_{HOMO}$  en fonction de l'excès énantiomérique et pour une concentration constante en mélange racémique  $X_L$ , ladite température  $T_B$  est définie de façon à ce que la masse de fins cristaux du premier énantiomère des étapes (a) et (i) et du second

30



énantiomère de l'étape (e), en équilibre avec leur solution saturée, représente au maximum 50% et de préférence entre environ 25% et 40% de la récolte attendue.

40. Procédé selon l'une quelconque des revendications 37 à 39, caractérisé en ce qu'aux étapes (b) et (f) la loi de programmation du refroidissement de la température  $T_B$  à  $T_F$  adaptée au montage expérimental est définie de façon :

- à obtenir une faible sursaturation pendant toute la durée de la cristallisation de l'énantiomère présent sous forme de cristaux au début de chaque cycle, cette faible sursaturation provoquant une croissance et une nucléation secondaires douces ;
- à atteindre à  $T_F$  le maximum de sursaturation de l'autre énantiomère sans nucléation primaire ;
- à obtenir une récolte en cristaux aux étapes (d) et (h) qui, après addition de mélange racémique et compensation aux étapes (e) et (i), permet la cyclicité des opérations.

41. Procédé selon la revendication 40, caractérisé en ce que la loi de programmation du refroidissement est déterminée pour sa partie de  $T_L$  à  $T_F$  par refroidissement de la solution de concentration  $X_L$  de  $T_L + 1^\circ\text{C}$  à  $T_F$ ,  $T_F$  étant inférieur à  $T_L - (T_{\text{HOMO}} - T_L)$ , afin d'obtenir une solution saturée stable sans nucléation primaire tout en permettant une récolte double de l'excès énantiomérique initial, et en ce que ladite loi de programmation du refroidissement est déterminée pour sa partie de  $T_B$  à  $T_L$  par extrapolation de cette même loi déterminée de  $T_L + 1^\circ\text{C}$  à  $T_F$ .

42. Procédé selon l'une quelconque des revendications 37 à 41, caractérisé en ce qu'aux étapes (b) et (f) la thermicité accompagnant le dépôt du premier énantiomère et du second énantiomère est intégrée dans la loi de programmation du refroidissement.

43. Procédé selon l'une quelconque des revendications 37 à 42, caractérisé en ce qu'aux étapes (e) et (i) on effectue des compensations en solvant.

44. Procédé selon l'une quelconque des revendications 37 à 43, caractérisé en ce qu'aux étapes (a), (e) et (i) les fins cristaux du mélange racémique sous forme de conglomérat, qui sont ajoutés, ont subi, avant d'être introduits, un traitement préalable accélérant l'étape de dissolution, tel qu'un broyage et un tamisage, un  
5 traitement par des ondes ultra-sonores, une lyophilisation partielle.
45. Procédé selon l'une quelconque des revendications 37 à 44, caractérisé en ce qu'aux étapes (a), (e) et (i), on élève la vitesse d'agitation.
- 10 46. Procédé selon l'une quelconque des revendications 36 ou 37 à 45, dans lequel le solvant mis en oeuvre à l'étape a) est l'éthanol.
47. Procédé selon la revendication 46, dans lequel la température  $T_F$  est comprise entre 0 et 25°C.
- 15 48. Procédé selon l'une quelconque des revendications 46 ou 47, dans lequel la concentration du mélange racémique à l'étape a) est comprise entre 2 et 50 % massique, et est de préférence proche de 5,96% massique.
- 20 49. Procédé selon l'une quelconque des revendications 46 à 48, dans lequel l'excès énantiomérique à l'étape a) est compris entre 1 et 50 % massique, et est de préférence proche de 11 % massique.
50. Procédé selon la revendication 49, dans lequel la température  $T_B$  est  
25 comprise entre 30,1 et 36,2 °C, et est de préférence égale à environ 33,5°C ou bien à 31,5°C.
51. Procédé selon l'une quelconque des revendications 46 à 50, dans lequel la durée du palier de température  $T_B$  est comprise entre 15 et 60 mn, de préférence  
30 égale à environ 60 mn.
52. Procédé de préparation d'un des énantiomères du modafinil comprenant les étapes suivantes :

a) réaliser un dédoublement des deux énantiomères optiques de l'acide ( $\pm$ ) modafinique ou des sels de celui-ci selon un procédé de cristallisation préférentielle, tel que défini dans les revendications 35 à 49 ;

- 5           b) convertir ledit énantiomère en amide ;  
c) récupérer l'énantiomère du modafinil obtenu.

53. Procédé selon la revendication 52, dans lequel l'étape b) est réalisée en deux temps :

- 10           b1) convertir ledit énantiomère en ester d'alkyle inférieur ;  
b2) convertir le produit obtenu à l'étape b1) en amide.

54. Composition pharmaceutique comprenant la forme polymorphique du (-)-modafinil, désignée forme (II), éventuellement en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

55. Composition pharmaceutique comprenant la forme polymorphique du (-)-modafinil, désignée forme (III), éventuellement en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

20 56. Composition pharmaceutique comprenant la forme polymorphique du (-)-modafinil, désignée forme (V), éventuellement en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

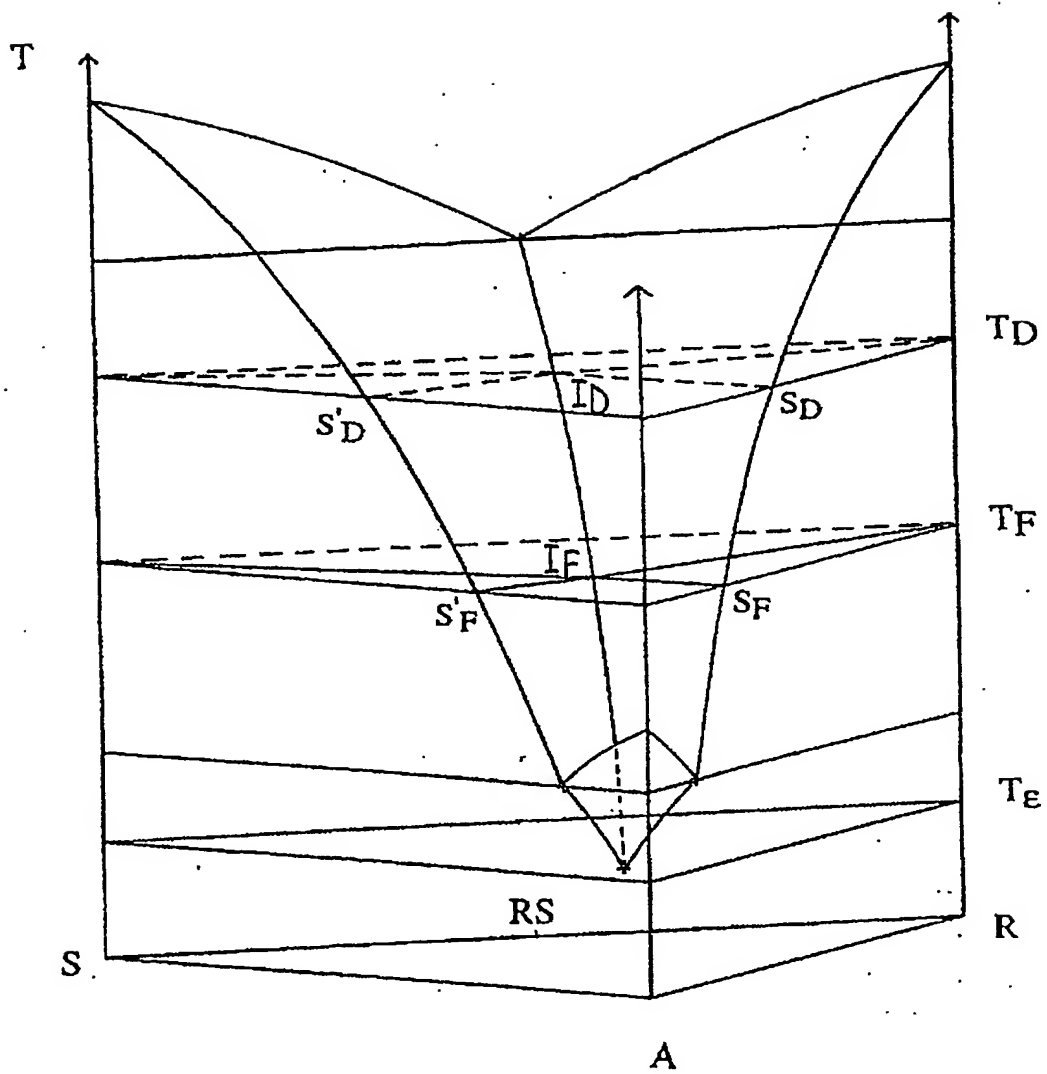
25 57. Utilisation de la forme polymorphique du (-)-modafinil désignée forme II pour la fabrication d'un médicament destiné à la prévention ou au traitement d'une affection choisie parmi l'hypersomnie, dont notamment l'hypersomnie idiopathique et l'hypersomnie chez les patients atteints d'un cancer traités par des analgésiques morphiniques pour soulager la douleur ; les apnées du sommeil, la somnolence excessive associée à une maladie, les apnées du  
30 sommeil obstructives, la narcolepsie ; les somnolences, les somnolences excessives, les somnolences excessives liées à la narcolepsie ; les troubles du système nerveux central tels que la maladie de Parkinson ; la protection du tissu cérébral vis-à-vis de l'ischémie, les troubles de la vigilance, dont notamment les

troubles de la vigilance liés à la maladie de Steinert, les troubles de l'attention, par exemple liés à l'hyperactivité (ADHD) ; l'état de fatigue, en particulier celui lié à des scléroses multiples et autres maladies dégénératives ; la dépression, l'état dépressif lié au faible ensoleillement, la schizophrénie, le travail par roulement, le décalage horaire ; les troubles du comportement alimentaire, dans lequel le modafinil agit en tant que stimulateur d'appétit, la stimulation des fonctions cognitives à faibles doses.

58. Utilisation de la forme polymorphique du (-)-modafinil désignée forme III pour la fabrication d'un médicament destiné à la prévention ou au traitement d'une affection choisie parmi l'hypersomnie, dont notamment l'hypersomnie idiopathique et l'hypersomnie chez les patients atteints d'un cancer traités par des analgésiques morphiniques pour soulager la douleur ; les apnées du sommeil, la somnolence excessive associée à une maladie, les apnées du sommeil obstructives, la narcolepsie ; les somnolences, les somnolences excessives, les somnolences excessives liées à la narcolepsie ; les troubles du système nerveux central tels que la maladie de Parkinson ; la protection du tissu cérébral vis-à-vis de l'ischémie, les troubles de la vigilance, dont notamment les troubles de la vigilance liés à la maladie de Steinert, les troubles de l'attention, par exemple liés à l'hyperactivité (ADHD) ; l'état de fatigue, en particulier celui lié à des scléroses multiples et autres maladies dégénératives ; la dépression, l'état dépressif lié au faible ensoleillement, la schizophrénie, le travail par roulement, le décalage horaire ; les troubles du comportement alimentaire, dans lequel le modafinil agit en tant que stimulateur d'appétit, la stimulation des fonctions cognitives à faibles doses.

59. Utilisation de la forme polymorphique du (-)-modafinil désignée forme IV pour la fabrication d'un médicament destiné à la prévention ou au traitement d'une affection choisie parmi l'hypersomnie, dont notamment l'hypersomnie idiopathique et l'hypersomnie chez les patients atteints d'un cancer traités par des analgésiques morphiniques pour soulager la douleur ; les apnées du sommeil, la somnolence excessive associée à une maladie, les apnées du sommeil obstructives, la narcolepsie ; les somnolences, les somnolences excessives, les somnolences excessives liées à la narcolepsie ; les troubles du

système nerveux central tels que la maladie de Parkinson ; la protection du tissu cérébral vis-à-vis de l'ischémie, les troubles de la vigilance, dont notamment les troubles de la vigilance liés à la maladie de Steinert, les troubles de l'attention, par exemple liés à l'hyperactivité (ADHD) ; l'état de fatigue, en particulier celui lié  
5 à des scléroses multiples et autres maladies dégénératives ; la dépression, l'état dépressif lié au faible ensoleillement, la schizophrénie, le travail par roulement, le décalage horaire ; les troubles du comportement alimentaire, dans lequel le modafinil agit en tant que stimulateur d'appétit, la stimulation des fonctions cognitives à faibles doses.

FIG.1

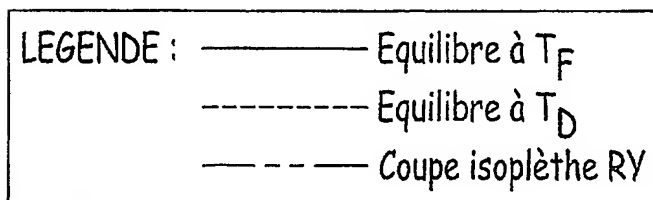


FIG.2

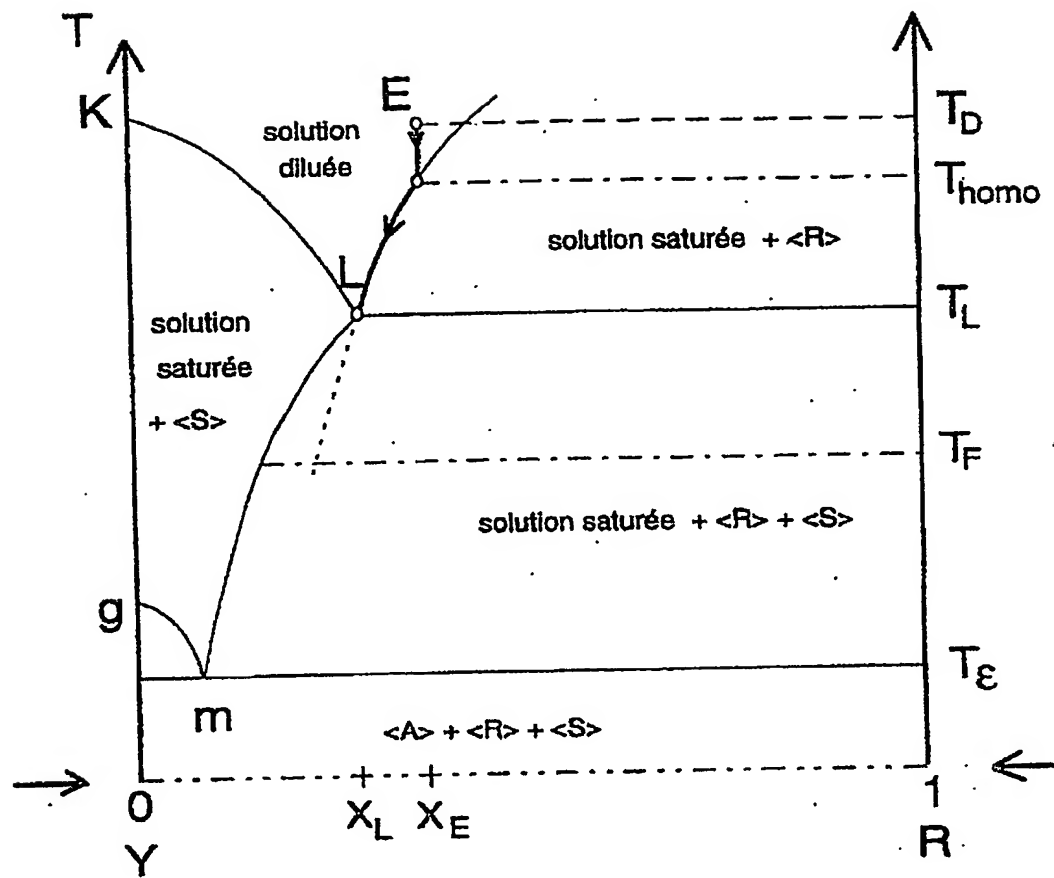
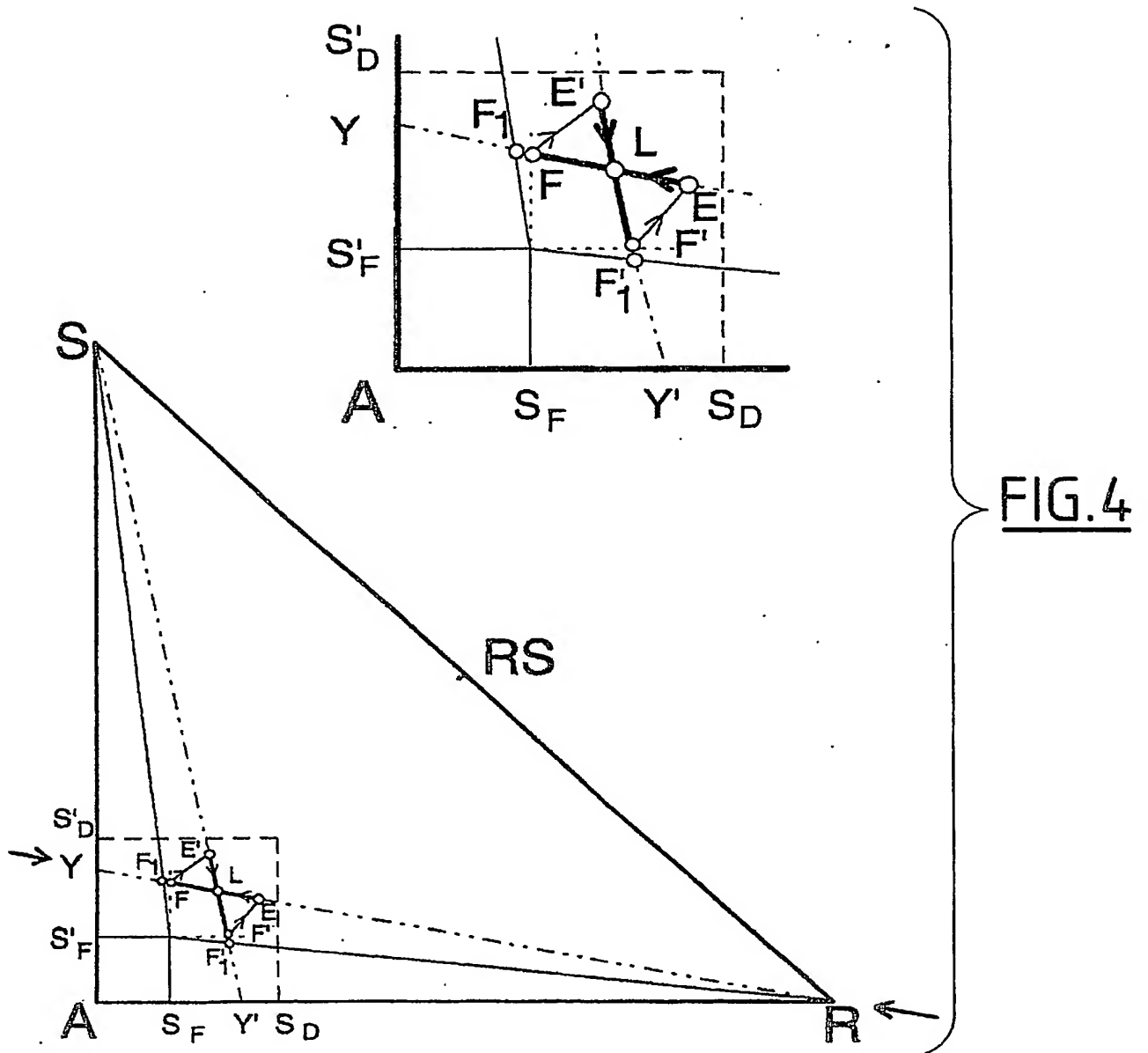


FIG.3





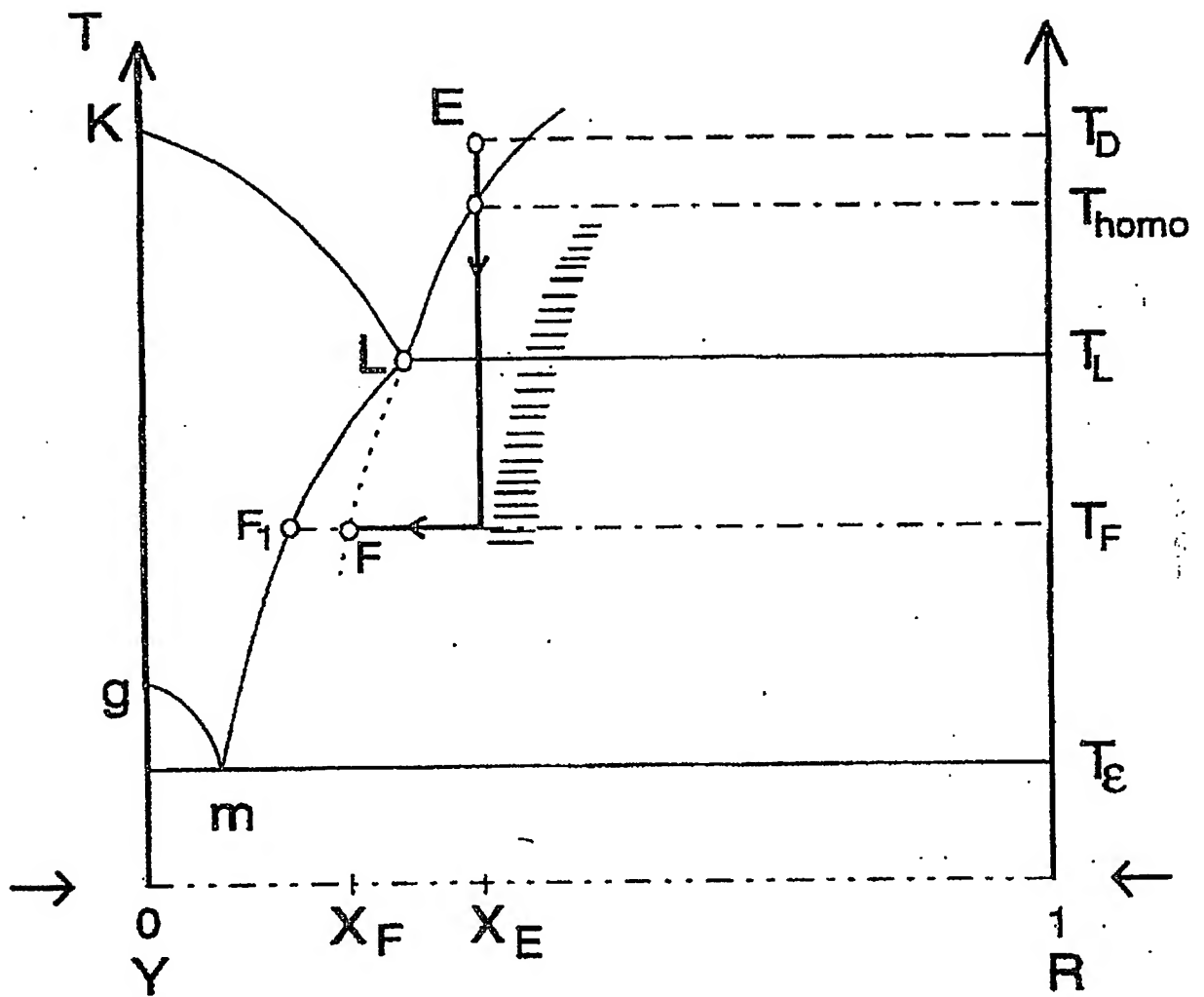
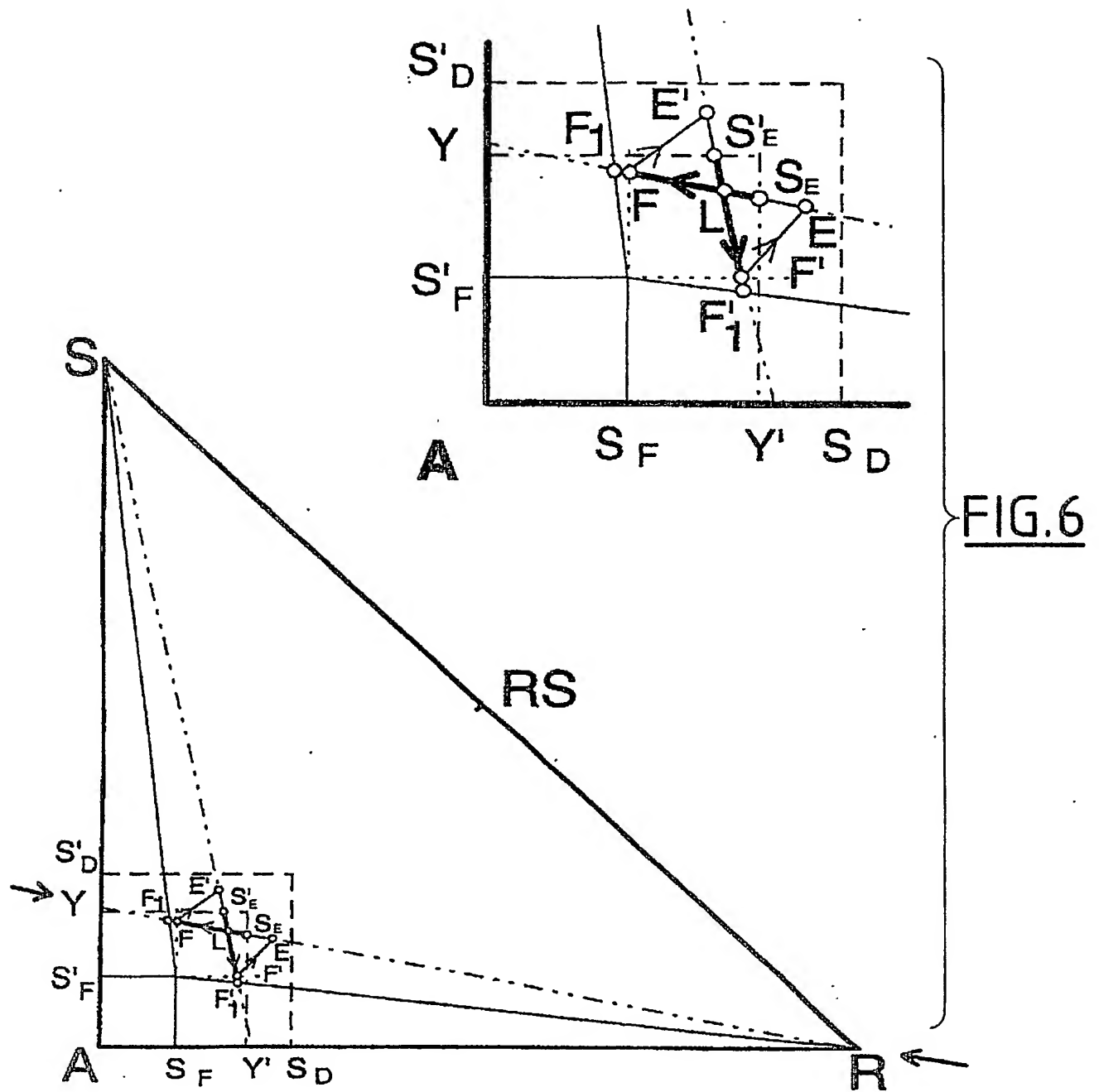
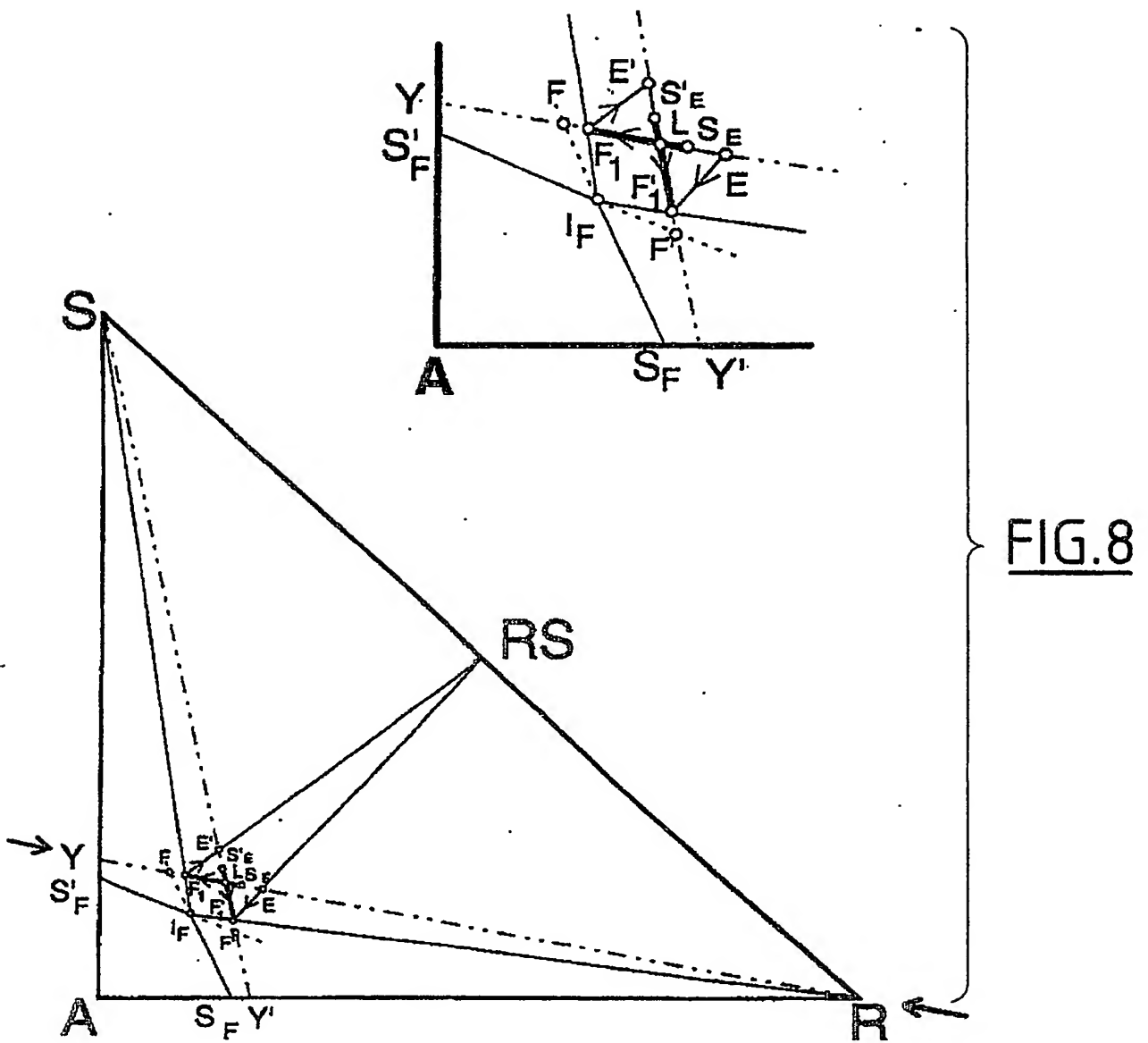


FIG.5







FORME II

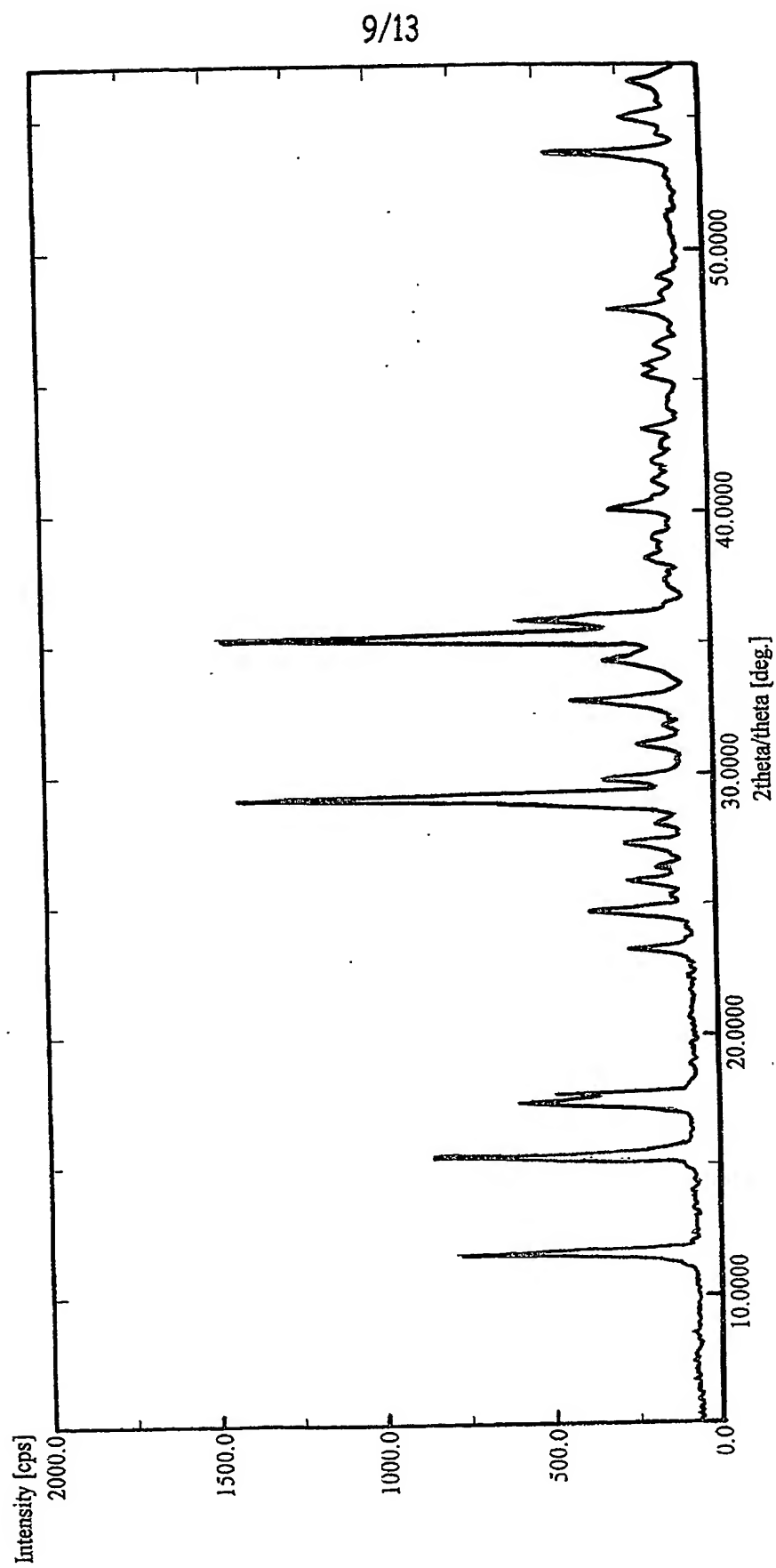


FIG.9

FORME III

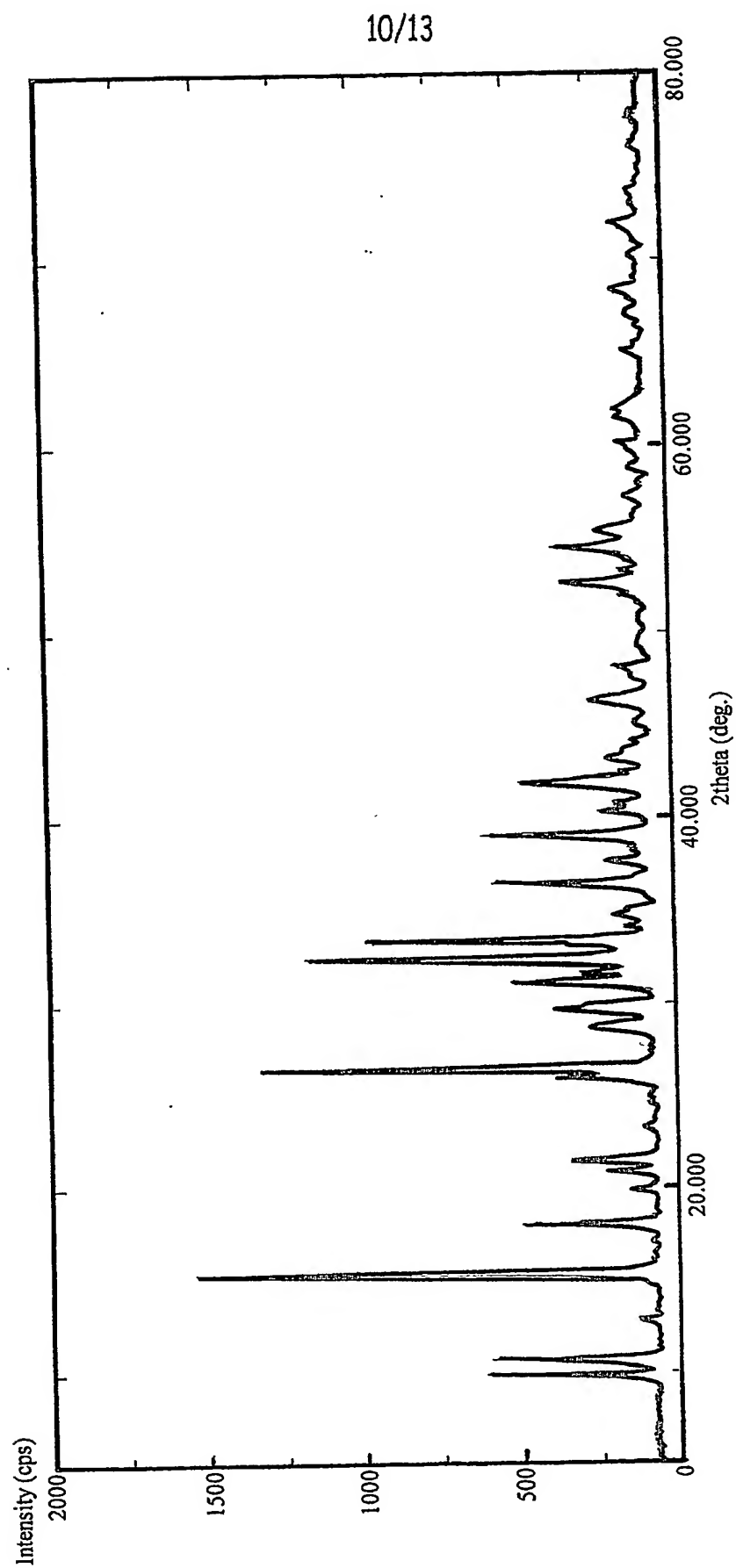
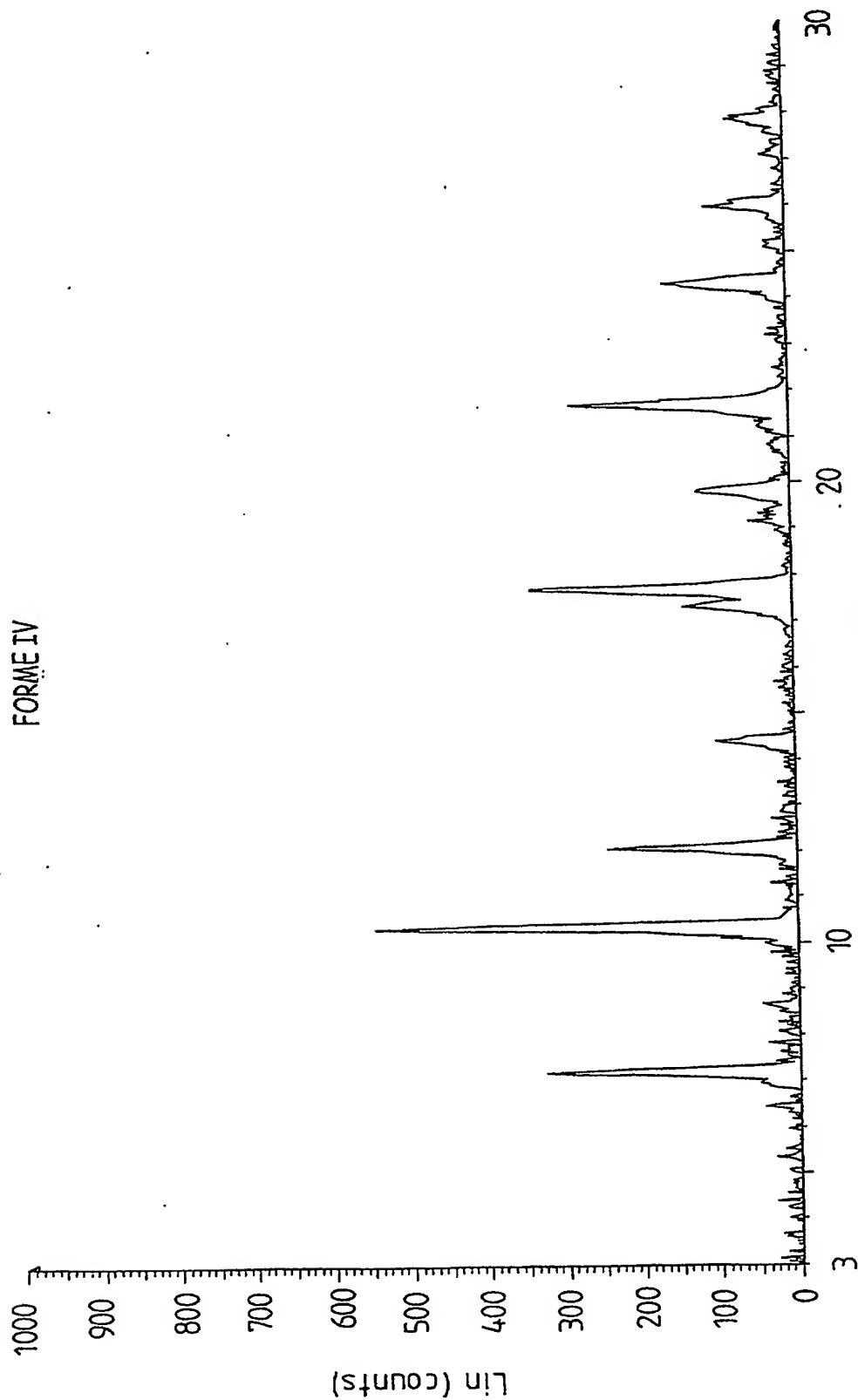


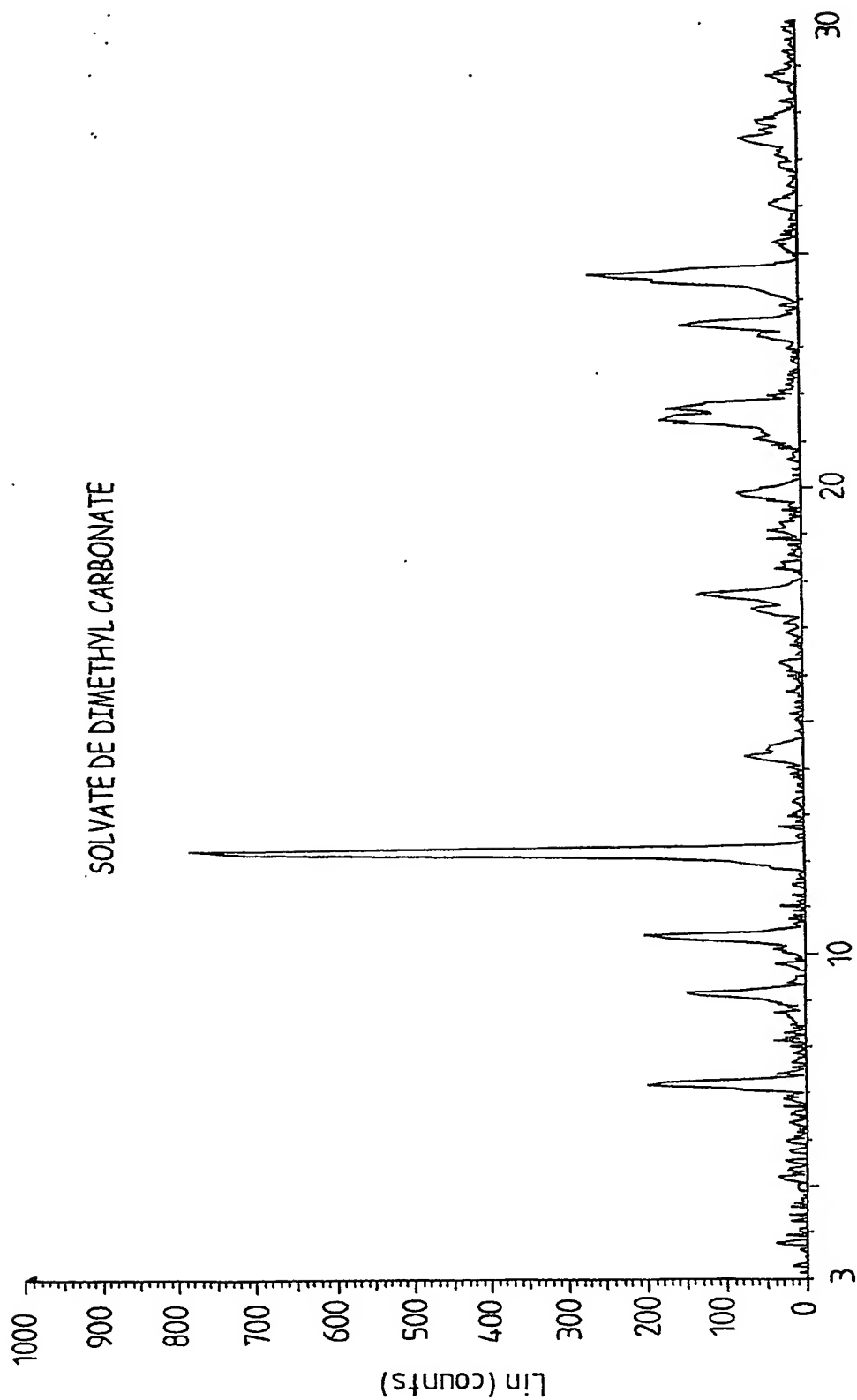
FIG.10

11/13



**FIG.11**

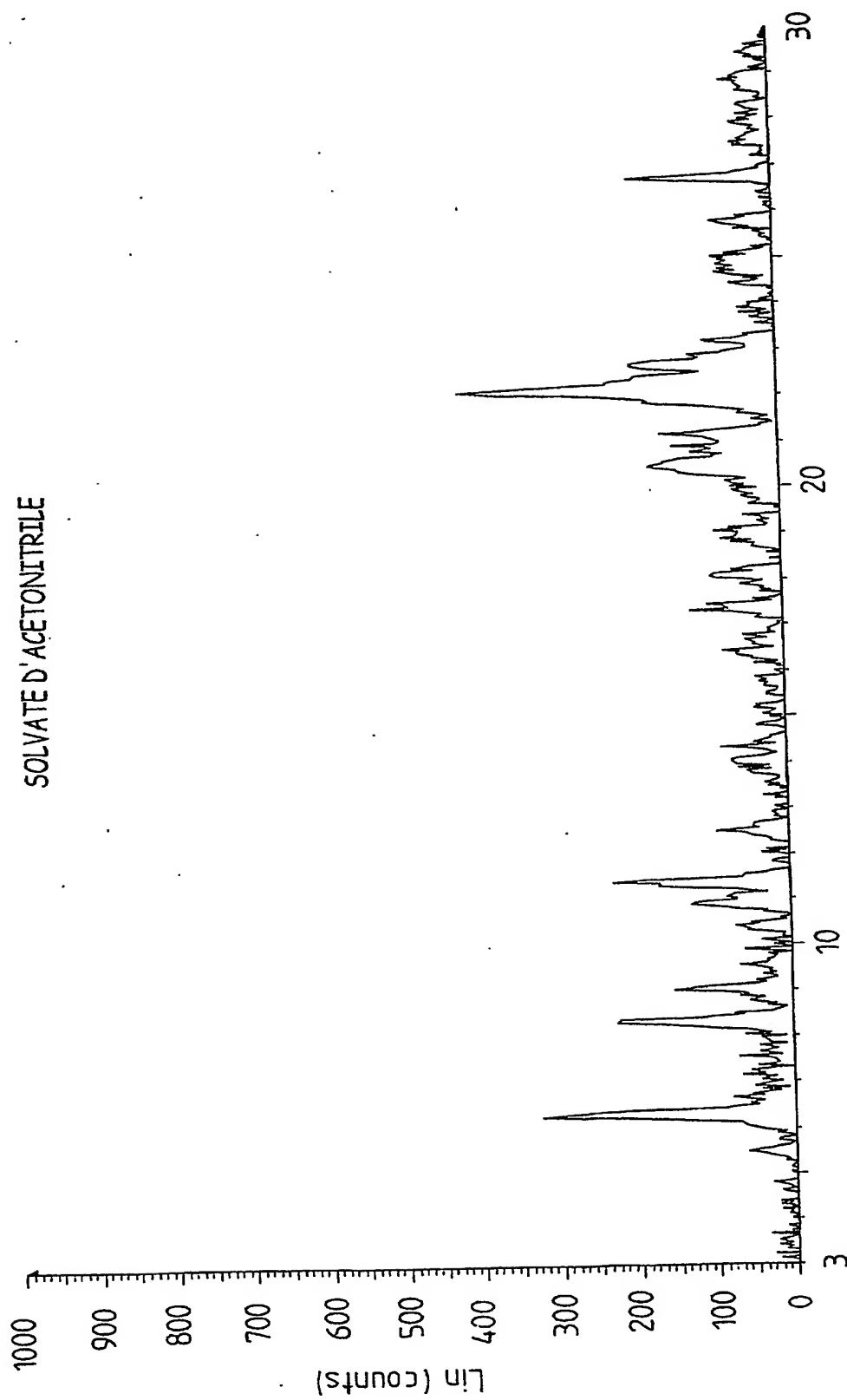




12/13

**FIG.12**

2-Theta-Scale



2-Theta-scale **FIG.13**

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)** Page N° 1/3.

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

**INV**

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W - 77A-1

Vos références pour ce dossier (facultatif)		BFF 02/0533	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0216112	
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) Procédé de préparation et formes cristallines des énantiomères optiques du modafinil.			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b> LABORATOIRE L. LAFON ORGANISATION DE SYNTHÈSE MONDIALE ORSYMONDE			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b>			
<input checked="" type="checkbox"/> 1		Nom : NECKEBROCK Prénoms : Olivier Adresse : 1, rue Molière Rue : Code postal et ville : 94000 CRETEIL FRANCE Société d'appartenance (facultatif) :	
<input checked="" type="checkbox"/> 2		Nom : COURVOISIER Prénoms : Laurent Adresse : 9, rue Matisse Rue : Code postal et ville : 60290 LAIGNEVILLE FRANCE Société d'appartenance (facultatif) :	
<input checked="" type="checkbox"/> 3		Nom : GRAF Prénoms : Stéphanie Adresse : 9, allée Renoir Rue : Code postal et ville : 95270 BELLOY EN FRANCE FRANCE Société d'appartenance (facultatif) :	
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.			
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)		Paris, le 20 décembre 2002  C. JACOBSON n° 92.1119	

reçue le 10/06/03

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235\*01



### DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2/3

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 27064

Vos références pour ce dossier (facultatif)		BFF 02/0533	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0216 672	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
Procédé de préparation et formes cristallines des énantiomères optiques du modafinil.			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
LABORATOIRE L. LAFON ORGANISATION DE SYNTHÈSE MONDIALE ORSYMONDE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :			
1	Nom	SERRURE	
	Prénoms	Gilles	
Adresse	Rue	2, avenue Cousin de Méricourt	
	Code postal et ville	94230 CACHAN	FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)			
2	Nom	COQUEREL	
	Prénoms	Gérard	
Adresse	Rue	192, rue de l'Eglise	
	Code postal et ville	76520 BOOS	FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)			
3	Nom	ROSE	
	Prénoms	Sébastien	
Adresse	Rue	23, chemin du Tour de Ville	
	Code postal et ville	60190 ARSY	FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)			
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		Paris, le 20 décembre 2002  C. JACOBSON n° 92.1119	

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)** Page N° 3./3.

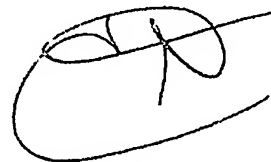
(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

**INV**

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

05 113 W 276,001

Vos références pour ce dossier (facultatif)		BFF 02/0533	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		026412	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
Procédé de préparation et formes cristallines des énantiomères optiques du modafinil.			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
LABORATOIRE L. LAFON ORGANISATION DE SYNTHÈSE MONDIALE ORSYMONDE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :			
1 Nom		BESSELIEVRE	
Prénoms		Christine	
Adresse	Rue	30, allée des Troènes	
	Code postal et ville	91440 BURES SUR YVETTE FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
2 Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
3 Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		Paris, le 20 décembre 2002  C. JACOBSON n° 92.1119	



This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images  
problems checked, please do not report the  
problems to the IFW Image Problem Mailbox**